

Aus dem Institut für Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. PH. Andrea Icks

Inzidenz von Amputationen der unteren Extremität in der diabetischen  
im Vergleich zur nicht-diabetischen Bevölkerung:  
ein systematischer Review

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
Björn Sören Schuster  
2021

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. PH. Andrea Icks

Zweitgutachter: Univ.-Prof. Dr. sc. hum. Oliver Kuß

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Narres M, Kvitkina T, Claessen H, Droste S, Schuster B, Morbach S, et al., (2017), Incidence of lower extremity amputations in the diabetic compared with the non-diabetic population: A systematic review. *PLoS One.*, (12(8)):e0182081. (Narres et al., 2017)

# Zusammenfassung

Amputationen der unteren Extremität (engl. *Lower Extremity Amputations, LEA*) sind schwere Komplikationen des Diabetes mellitus (DM), die mit einer reduzierten Lebensqualität, erhöhter Mortalität und höheren Kosten für die Gesundheitssysteme verbunden sind. Ziele der systematischen Übersichtsarbeit waren die Erfassung von Inzidenzraten (IR, Pl. IRs), relativen Risiken (RR, Pl. RRs) und zeitlichen Trends von Amputationen sowie der Einfluss von Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht und Ethnie auf das Amputationsrisiko in Populationen mit und ohne DM. Die systematische Übersichtsarbeit basierte auf Leitlinien der PRISMA-Gruppe (engl. *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*). Nach einer systematischen Literaturrecherche folgten ein Titel-, Abstract- und Volltextscreening im *Peer-Review*-Verfahren anhand vordefinierter Einschlusskriterien. Nach einer Bias- und Qualitätskontrolle wurden die Zielparameter (IRs, RRs, Zeittrends) aus den eingeschlossenen Studien anhand der anatomischen Ebene (jegliche Amputation, Major- und Minor-Amputation) und Zählweise (eine oder alle Amputationen pro Person, mehrere Amputationen pro Person auf Basis von Hospitalisierung) extrahiert. Insgesamt 38 Studien wurden in die systematische Übersichtsarbeit eingeschlossen. Die IRs, RRs und Zeittrends von Amputationen waren aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns und Definitionen von DM und Amputationen sehr variabel, sodass statt einer Metaanalyse nur eine qualitative Analyse erfolgen konnte.

In Populationen mit DM waren IRs gegenüber Populationen ohne DM durchgehend erhöht. Insbesondere Minor-Amputationen traten in Populationen mit DM häufiger auf. Signifikante Zeittrends zeigten eine Reduktion von Major-Amputationen in Populationen mit DM. Für Minor-Amputationen konnte hingegen kein einheitlicher Zeittrend gezeigt werden.

Als Risikofaktoren für Amputationen konnten steigendes Lebensalter (doppeltes bis 82-faches Risiko), männliches Geschlecht (doppeltes Risiko) und Zugehörigkeit zur afroamerikanischen (bis vierfaches Risiko) und indianischen Ethnie (bis dreifaches Risiko) identifiziert werden.

In Zukunft sind einheitliche Studiendesigns und Definitionen von DM und Amputationen zu empfehlen, um die Vergleichbarkeit der Studien hinsichtlich der epidemiologischen Daten zu verbessern. Angesichts der weltweit steigenden Prävalenzen des DM und seiner Komplikationen werden valide Informationen für die Gesundheitssysteme zukünftig von entscheidender Bedeutung sein.

# Summary

Lower extremity amputations (LEA) are serious complications of diabetes mellitus (DM) that are associated with reduction in quality of life, increased mortality and higher costs for health care systems. The objectives of the systematic review were to assess incidence rates (IR, Pl. IRs), relative risks (RR, Pl. RRs) and time trends of amputations, as well as the influence of risk factors such as age, sex and ethnicity on the risk of amputation in populations with and without DM. The systematic review was based on guidelines from the PRISMA group (Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses). A systematic literature search was followed by title, abstract and full-text screening in a peer-review process using predefined inclusion criteria. After bias and quality control, outcome parameters (IR, RR, time trends) were extracted from the included studies based on the anatomical level (any amputation, major and minor amputation) and counting method (one or all amputations per person, multiple amputations per hospitalisation per person). A total of 38 studies were included in the systematic review. The IRs, RRs and time trends of amputations were highly variable due to different study designs and definitions of DM and amputations, so only a qualitative analysis could be performed instead of a meta-analysis.

In populations with DM, IR were consistently higher compared to populations without DM.

In particular, minor amputations occurred more frequently in populations with DM.

Significant time trends showed a reduction of major amputations in populations with DM.

However, for minor amputations no consistent time trend could be shown. Risk factors for amputations were identified as rising age (double to 82-fold risk), male gender (double risk) and belonging to the African American (up to four-fold risk) and Native American ethnicity (up to three-fold risk). In the future, uniform study designs and definitions of DM and amputations are recommended to improve the comparability of studies in terms of epidemiological data. Considering the increasing prevalences of DM and its complications worldwide, valid information will be essential for health care systems in the future.

# Abkürzungen

ACS	<i>Acute coronary syndrome</i> ; Akutes Koronarsyndrom
ADL	<i>Activities of daily living</i> , Aktivitäten des täglichen Lebens
AR/ARE	Attributables Risiko (AR), <i>Attributable risk among exposed (ARE)</i>
BOT	basal unterstützte orale Therapie
CDC	<i>Center for Disease Control and Prevention</i> ; Gesundheitsbehörde der USA
CT	konventionelle Insulintherapie
DA	Durchschnittsalter
DD	Dauer des Diabetes
DFS	Diabetisches Fußsyndrom
DM	Diabetes Mellitus
DMP	<i>Disease-Management-Programm</i>
DNOAP	Diabetische Neuroosteoarthropathie
EMTALA	<i>Emergency Medical Treatment and Labor Act</i> ; Programm der Notfallversorgung in den USA
GDM	Gestationsdiabetes
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GLEAS	<i>Global Lower Extremity Amputation Study</i>
HLA	<i>Human Leukozyte Antigen</i>
ICT	intensivierte konventionelle Insulintherapie
IDDM	<i>Insulin-dependent DM</i> , insulinabhängiger DM
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IR	Inzidenzrate
IDDM	<i>Insulin-dependent DM</i> , insulinabhängiger DM
ITDM	<i>Insulin-treated DM</i> , insulintherapierter DM
IWGDF	<i>International Working Group on the Diabetic Foot</i>
KFF	<i>Kaiser Family Foundation</i>
KHK	Koronare Herz-Krankheit
KI	Konfidenzintervall
KumI	Kumulative Inzidenz
LADA	<i>Latent Autoimmune Diabetes in Adults</i>
LEA	<i>Lower extremity amputations</i> , Amputationen der unteren Extremität

MODY	<i>Maturity-Onset Diabetes of the Young</i>
NA	Nicht angegeben
NIDDM	<i>Non-insulin-dependent DM</i> , nicht-insulinabhängiger DM
NITDM	<i>Non-insulin-treated DM</i> , nicht-insulintherapierter DM
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
PAR	Populations-attributables Risiko
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PJ	Personenjahr
RKI	Robert-Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
SIT	supplementäre Insulintherapie
SR	<i>Systematic Review</i> , Systematische Übersichtsarbeit
SDPI	<i>Special Diabetes Program for Indians</i>
VHA	<i>Veteran Healthcare Administration</i>
WHO	<i>World Health Organization</i> , Weltgesundheitsorganisation

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Hintergrund .....</b>	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Diabetes mellitus .....</b>	<b>3</b>
2.1.1	Klassifikation.....	3
2.1.2	Klinisches Bild .....	4
2.1.3	Diagnosestellung .....	5
2.1.4	Therapiemöglichkeiten .....	5
<b>2.2</b>	<b>Komplikationen des Diabetes mellitus .....</b>	<b>6</b>
2.2.1	Atherosklerose.....	6
2.2.2	Mikroangiopathien .....	6
2.2.3	Makroangiopathien.....	7
<b>2.3</b>	<b>Diabetisches Fußsyndrom .....</b>	<b>9</b>
2.3.1	Definition und Ätiologie.....	9
2.3.2	Versorgung .....	9
<b>2.4</b>	<b>Amputationen der unteren Extremität .....</b>	<b>11</b>
<b>2.5</b>	<b>Epidemiologische Maßzahlen .....</b>	<b>12</b>
<b>3</b>	<b>Stand der Forschung und Ziele der Arbeit .....</b>	<b>14</b>
<b>3.1</b>	<b>Systematischer Review: Definition und Ziele.....</b>	<b>14</b>
<b>3.2</b>	<b>Systematische Reviews über Amputationen.....</b>	<b>15</b>
3.2.1	Stand der Forschung.....	15
3.2.2	Limitationen und Forschungslücken .....	15
<b>3.3</b>	<b>Ziele der Arbeit .....</b>	<b>17</b>
<b>4</b>	<b>Material &amp; Methoden.....</b>	<b>18</b>
<b>4.1</b>	<b>Durchführung und Studienprotokoll.....</b>	<b>18</b>
<b>4.2</b>	<b>Einschlusskriterien und Zielparameter .....</b>	<b>18</b>
4.2.1	Studien.....	18
4.2.2	Populationen .....	18
4.2.3	Amputationen .....	18
4.2.4	Epidemiologische Maße .....	20
4.2.5	Statistische Darstellung .....	20
<b>4.3</b>	<b>Literaturrecherche.....</b>	<b>21</b>
4.3.1	Elektronische Datenbanken.....	21
4.3.2	Suchstrategie .....	22
4.3.3	Selektion und Screening.....	22
<b>4.4</b>	<b>Qualitätskontrolle .....</b>	<b>22</b>

4.4.1	Bewertungskriterien .....	22
4.4.2	Bias-Kontrolle .....	24
<b>4.5</b>	<b>Datenextraktion .....</b>	<b>24</b>
<b>4.6</b>	<b>Gruppenbildung.....</b>	<b>25</b>
<b>5</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>26</b>
<b>5.1</b>	<b>Eingeschlossene Studien .....</b>	<b>26</b>
5.1.1	Studiendesigns.....	39
5.1.2	Länderverteilung.....	40
5.1.3	Studienzeiträume .....	41
5.1.4	Journals.....	41
<b>5.2</b>	<b>Qualitätskontrolle der eingeschlossenen Studien.....</b>	<b>42</b>
5.2.1	Bias-Potenzial.....	42
<b>5.3</b>	<b>Eine Amputation pro Person .....</b>	<b>43</b>
5.3.1	A: Jegliche Amputation.....	43
5.3.2	B: Major-Amputation .....	59
5.3.3	C: Minor-Amputation.....	60
<b>5.4</b>	<b>Mehrere Amputationen pro Person nach Hospitalisierung.....</b>	<b>74</b>
5.4.1	Jegliche Amputationen .....	74
5.4.2	B: Major-Amputation .....	85
5.4.3	C: Minor-Amputation.....	86
<b>5.5</b>	<b>Alle Amputationen pro Person .....</b>	<b>92</b>
5.5.1	A: Jegliche Amputation.....	92
5.5.2	B: Major-Amputation .....	95
5.5.3	C: Minor-Amputation.....	96
<b>5.6</b>	<b>Relatives Risiko (RR).....</b>	<b>100</b>
<b>5.7</b>	<b>Risikofaktoren für Inzidenzen von Amputationen .....</b>	<b>110</b>
5.7.1	Lebensalter .....	110
5.7.2	Geschlecht .....	110
5.7.3	Ethnische Zugehörigkeit.....	111
<b>6</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>113</b>
<b>6.1</b>	<b>Ergebnisse und Einflussfaktoren.....</b>	<b>113</b>
6.1.1	Hauptergebnisse .....	113
6.1.2	Relatives Risiko (RR) und Diabetes-Status (DM-Status).....	114
6.1.3	Geschlecht und Lebensalter.....	116
6.1.4	Ethnische Zugehörigkeit.....	118
6.1.5	Geografische Unterschiede: nationaler und internationaler Vergleich.....	119
6.1.6	Zeittrends und Minor/Major-Verhältnisse.....	121

<b>6.2</b>	<b>Limitationen und Bias-Potenziale .....</b>	<b>123</b>
6.2.1	Limitationen und Bias-Potenziale durch eingeschlossene Studien .....	123
6.2.2	Limitationen und Bias-Potentiale durch die systematische Übersichtsarbeit .....	126
<b>6.3</b>	<b>Stärken.....</b>	<b>127</b>
<b>6.4</b>	<b>Schlussfolgerungen .....</b>	<b>128</b>
6.4.1	Implikationen für die Forschung .....	128
6.4.2	Implikationen für die Gesundheitsversorgung .....	131
6.4.3	Fazit.....	133
<b>7</b>	<b>Literatur- und Quellenverzeichnis.....</b>	<b>134</b>
<b>8</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>144</b>

# 1 Einleitung

Der Diabetes mellitus (DM) stellt weltweit eine der großen Volkskrankheiten und damit eine gesellschaftliche Herausforderung dar. Beruhend auf den Daten der neunten Edition des Atlas der *International Diabetes Federation* (IDF, 2019) waren weltweit im Jahr 2019 schätzungsweise 463 Millionen Menschen an einem DM erkrankt, was einer Prävalenz von geschätzt 9,3 % entspricht. Bis zum Jahr 2045 könnte die Zahl der Patienten mit DM auf geschätzte 700 Millionen ansteigen (IDF, 2019). In Deutschland wiederum waren im Jahr 2010 schätzungsweise sechs Millionen Menschen an einem DM erkrankt (Tamayo et al., 2016). Aktuellere Daten zeigten eine gestiegene Prävalenz des DM in Deutschland von 9,8 % in 2015 verglichen mit 8,9 % in 2009 (Goffrier et al., 2017). In der Altersgruppe der 80- bis 85-Jährigen wurde die höchste Prävalenz des DM mit bis zu 35 % beobachtet (Goffrier et al., 2017).

Der Anstieg der Prävalenz beruht unter anderem auf einer Zunahme der Patienten mit DM-Typ 2 in einer älter werdenden Gesellschaft (Goffrier et al., 2017). Als weitere Gründe für die Zunahme der DM-Prävalenz gelten der Lebenswandel mit Folgen wie Übergewicht und Bewegungsmangel sowie eine verbesserte Diagnostik des DM (IDF, 2019). Aufgrund der hohen Dunkelziffer des unerkannten DM bleiben präzise Angaben zur Prävalenz rar und stellen lediglich Schätzungen dar (Heidemann und Scheidt-Nave, 2017).

Mit den steigenden Patientenzahlen nimmt potenziell die Anzahl an Langzeitkomplikationen und Folgeerkrankungen zu. Auch weisen Patienten mit DM höhere Mortalitätsraten als Patienten ohne DM auf (Heidemann und Scheidt-Nave, 2017). Schätzungsweise verstarben allein 2019 weltweit 4,2 Millionen Menschen an den gesundheitlichen Folgen eines DM (IDF, 2019).

Für die Gesellschaft sind die Krankheitsfolgen des DM mit steigenden Kosten für die Gesundheitsversorgung verbunden. Weltweit stiegen die DM-bedingten Gesundheitskosten von 232 Milliarden auf 760 Milliarden US-Dollar von 2007 bis 2019 (IDF, 2019). Die IDF rechnet bis zum Jahr 2045 weltweit mit einem Anstieg der Gesundheitskosten des DM auf ca. 845 Milliarden US-Dollar (IDF, 2019).

In Deutschland flossen allein im Jahr 2019 umgerechnet ca. 43,8 Milliarden US-Dollar in die Versorgung des DM und seiner Komplikationen (IDF, 2019). Umgerechnet für das Jahr 2009 waren 11 % der deutschen Gesundheitsausgaben diabetes-bezogene Kosten (DDG und diabetesDE, 2018).

Für eine bessere Versorgung von chronisch kranken Patienten bestehen in Deutschland seit 2002 sogenannte „*Disease-Management-Programme*“ (DMP) (Busse, 2004). Die DMP bestehen aktuell für DM-Typ 1 und 2, KHK mit Modul Herzinsuffizienz, Asthma bronchiale, chronisch obstruktive Lungenerkrankung und Brustkrebs (DMP, 2018).

Die Programme sollen die Versorgung chronisch kranker Patienten multidisziplinär organisieren und optimieren (DMP, 2018). Auf freiwilliger Basis werden individuelle Therapiepläne und -ziele für die Patienten nach aktuellen Leitlinien erstellt, die der Krankheitsbewältigung und Vermeidung von Komplikationen dienen (DMP, 2018).

Auch international folgten Gesundheitsziele zur Reduktion diabetesbezogener Krankheitsfolgen. Darunter zählen beispielsweise die europäische St.Vincent Deklaration, *Healthy people* in den USA 2020 und die *Australian Diabetes Strategy 2016-2020* (Australian Diabetes Strategy, 2017, Saint Vincent declaration, 1990, Healthy People, 2010).

Insgesamt stellen weltweit die Prävention und Bewältigung des DM und seiner Komplikationen, wie der Amputation der unteren Extremität, eine der größten medizinischen Herausforderungen des 21. Jahrhunderts dar.

## 2 Hintergrund

### 2.1 Diabetes mellitus

#### 2.1.1 Klassifikation

Unter den Oberbegriff DM fällt eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen mit gestörter Glukosetoleranz und erhöhtem Blutglukosespiegel (Hyperglykämie), welcher durch einen Insulinmangel oder eine verminderte Insulinwirkung entsteht (NVL DM-Typ 2, 2014). Die häufigsten DM-Typen sind DM-Typ 1 und DM-Typ 2. Der DM-Typ 2 ist mit ca. 96 % der DM-Fälle in Deutschland der häufigste Typ (Goffrier et al., 2017).

Der DM-Typ 1 beruht auf einem absoluten Insulinmangel, der pathophysiologisch durch eine autoimmunologische Zerstörung der insulinproduzierenden Beta-Zellen des Pankreas entsteht. Häufig liegen diesen Autoimmunprozessen genetische Prädispositionen wie bestimmte HLA-Merkmale (*Human Leukozyte Antigen*) oder Mutationen zugrunde (van Belle et al., 2011). Auch virale Infektionen z.B. mit Herpesviren, Ebstein-Barr-Viren oder Zytomegalieviren können direkt oder indirekt über Immunzellen das Pankreas schädigen (Principi et al., 2017). Diese Mechanismen führen meist zur Krankheitsmanifestation im jungen Lebensalter (Maahs et al., 2010). Eine Sonderform des DM-Typ 1 ist der sog. LADA (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*), welcher durch eine lang erhaltene Restfunktion der Beta-Zellen gekennzeichnet ist und so erst im fortgeschrittenen Lebensalter auftritt. Klinisch imponiert der LADA wie ein DM-Typ 2 (DDG, 2018).

Der DM-Typ 2 entsteht pathophysiologisch durch eine erworbene Insulinresistenz oder einen relativen Insulinmangel und manifestiert sich vor allem im höheren Lebensalter. So berichten Studien von einem sprunghaften Anstieg der Prävalenz ab dem 50. Lebensjahr mit einem Maximum um das 75. Lebensjahr (Tamayo et al., 2016, Goffrier et al., 2017).

Die Pathogenese des DM-Typ 2 ist ein multifaktorielles Geschehen. Neben Lebensumständen wie Bewegungsmangel, Fehlernährung und Übergewicht spielen genetische Prädispositionen eine wichtige Rolle (NVL DM-Typ 2, 2014, Park, 2011).

Der Gestationsdiabetes (GDM) tritt während einer Schwangerschaft auf und ist pathophysiologisch ähnlich dem DM-Typ 2 auf eine physiologisch verringerte Glukosetoleranz in der Schwangerschaft zurückzuführen (DDG und diabetesDE, 2018). Der GDM tritt, mit zuletzt steigender Prävalenz, in ca. 6 % der Schwangerschaften in

Deutschland auf (RKI, 2019). Obwohl sich die Blutglukosespiegel in der Regel nach der Geburt wieder normalisieren, besteht für die Patientinnen ein erhöhtes Risiko später einen DM-Typ 2 zu entwickeln (DDG und DGGG, 2018).

Zu seltenen, anderen DM-Typen zählen solche bei Erkrankungen des exokrinen Pankreas wie z.B. Pankreatitis, Pankreaskrebs, zystische Fibrose und Hämochromatose ebenso wie Erkrankungen des endokrinen Systems wie das Cushing-Syndrom (Petrov, 2017, Mazziotti et al., 2017). Ein DM kann auch medikamentös-toxisch entstehen, beispielsweise durch Glukokortikoide, die bei autoimmunen und rheumatologischen Grunderkrankungen eingesetzt werden (Angelopoulos et al., 2014).

Des Weiteren sind verschiedene genetisch- und autoimmun-bedingte Formen zu unterscheiden. Eine Form ist der MODY-Typ (*Maturity-Onset Diabetes of the Young*), welcher vor allem bei Patienten unter 25 Jahren auftritt, oft missklassifiziert wird und verschiedene genetische Unterformen aufweist (Anik et al., 2015).

### 2.1.2 Klinisches Bild

Typische klinische Symptome eines DM sind häufiges Wasserlassen (Polyurie), vermehrter Durst (Polydypsie), Gewichtsveränderungen und akute Komplikationen wie Hyperglykämien, ferner unspezifische Symptome wie Abgeschlagenheit und Müdigkeit (NVL DM-Typ 2, 2014). In der körperlichen Untersuchung fallen häufig Sensibilitätsstörungen, Wundheilungsstörungen oder Hautveränderungen auf (NVL DM-Typ 2, 2014).

Des Weiteren können Risikomerkmale wie ein höheres Lebensalter und Begleiterkrankungen wie die arterielle Hypertonie, Koronare Herzerkrankung (KHK) oder ein Schlaganfall auf einen DM hindeuten (NVL DM-Typ 2, 2014).

Im Kontext mit DM-Typ 2 wird häufig das sog. metabolische Syndrom genannt, unter welchem man die Prävalenz von abdominell-betontem Übergewicht (Taillenumfang), Fettstoffwechselstörung (erhöhte Triglyzeride, erniedrigtes HDL-Cholesterin) und erhöhtem arteriellen Blutdruck in Kombination mit einem erhöhten Nüchternglukosespiegel versteht (NVL DM-Typ 2, 2014). Ein DM-Typ 1 wird demgegenüber eher mit einem Gewichtsverlust assoziiert (DDG, 2018).

### 2.1.3 Diagnosstellung

Klinische Verdachtsfälle können durch folgende Diagnosekriterien, gemäß der nationalen Versorgungsleitlinie, bestätigt werden (NVL DM-Typ 2, 2014):

- a) Pathologisch erhöhter Nüchternblutglukosespiegel von  $\geq 126$  mg/dl
- b) Pathologisch erhöhtes glykosyliertes Hämoglobin C (HbA1c) von  $\geq 6,5$  %
- c) Pathologischer oraler Glukosetoleranztest (oGTT) mit einem 2-Stunden-Blutglukosespiegel von  $\geq 200$  mg/dl

Bei den o.g. Kriterien besteht eine diagnostische Grauzone, in welcher von einer gestörten Glukosetoleranz bzw. einem Prädiabetes gesprochen wird (NVL DM-Typ 2, 2014):

- a) Nüchternblutglukosespiegel von 100 bis 125 mg/dl
- b) HbA1c von 5,7 bis 6,5 %
- c) oGTT mit 2-Stunden-Blutglukosespiegel von 140 mg/dl bis  $< 200$  mg/dl

Bei Verdacht auf einen DM-Typ 1 kommen zudem Antikörperbestimmungen von Inselzellantikörpern (ICA), Insulinautoantikörpern (IAA) oder Antikörpern gegen die Glutamat-Decarboxylase (GAD65A) zur Anwendung, wovon mindestens zwei Antikörper nachgewiesen werden müssen (DDG, 2018).

### 2.1.4 Therapiemöglichkeiten

Die Therapie des DM besteht aus einem multimodalen Konzept, welches die Besserung von Beschwerden und Lebensqualität und Vermeidung von Folgeerkrankungen umfasst (NVL DM-Typ 2, 2014). Berücksichtigt werden somatische Begleiterkrankungen wie arterielle Hypertonie und Adipositas sowie nicht-somatische Begleiterkrankungen wie psychische Störungen (NVL DM-Typ 2, 2014). Vor der medikamentösen Therapie sollte bei DM-Typ 2 zuerst eine Lebensstilintervention mit Förderung von Bewegung und gesunder Ernährung erfolgen, um das Körpergewicht und den Blutglukosespiegel zu normalisieren (NVL DM-Typ 2, 2014). Erreicht die Lebensstilintervention keinen zufriedenstellenden Langzeitblutzuckerwert HbA1c, ist eine medikamentöse Therapie mit oralen Antidiabetika und bei Therapieversagen mit Insulinen indiziert (NVL DM-Typ 2, 2014). Beim DM-Typ 1 ist hingegen aufgrund des absoluten Insulinmangels eine Substitutionstherapie mit Insulin die medikamentöse Therapie der ersten Wahl (DDG, 2018).

## 2.2 Komplikationen des Diabetes mellitus

### 2.2.1 Atherosklerose

Die nachfolgend beschriebenen Mikro- und Makroangiopathien, häufige Langzeitkomplikationen des DM, beruhen auf atherosklerotischen Gefäßveränderungen (Beckman et al., 2002). Die Atherosklerose oder auch Arteriosklerose genannt, ist eine entzündliche Gefäßschädigung der arteriellen Blutgefäße, welche durch Einlagerung von Cholesterinen ausgelöst wird (Schmidt, 2010: 604-605). Die chronische Entzündungsreaktion führt zu einer Endotheldysfunktion, die Durchblutungsstörungen und Folgeerkrankungen verursachen kann (Schmidt, 2010: 604-605, Beckman et al., 2002). Metabolische und kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Nikotinabusus, Adipositas und Alter, aber auch männliches Geschlecht und genetische bzw. familiäre Prädisposition nehmen bei der Pathogenese der Atherosklerose eine zentrale Bedeutung ein (Beckman et al., 2002, Teramoto et al., 2013).

### 2.2.2 Mikroangiopathien

Als Mikroangiopathien werden Erkrankungen kleiner arterieller und kapillärer Gefäße bezeichnet. Zu den Mikroangiopathien gehören die diabetische Nephropathie, diabetische Retinopathie und diabetische Neuropathie:

#### 1) Diabetische Nephropathie:

Häufige Folge der diabetischen Nephropathie ist die chronische Niereninsuffizienz, welche zu einer terminalen Niereninsuffizienz mit konsekutiver Dialysepflichtigkeit voranschreiten kann (Narres et al., 2016). Pathogenetisch führen metabolische, oxidative und hämodynamische Prozesse zum Progress der diabetischen Nephropathie mit zunehmender Mikro- und Makroalbuminurie und sinkender glomerulärer Filtrationsrate (GFR) (Cao und Cooper, 2011).

#### 2) Diabetische Retinopathie:

Die diabetische Retinopathie schädigt Netzhautzellen und kann zu einem schleichenden Visusverlust bis zur Erblindung der Patienten führen (Heng et al., 2013).

Pathophysiologisch kommt es durch Hypoxie zu vaskulären und neuronalen Veränderungen in der Retina, welche dann zu nicht-proliferativen und proliferativen Formen der diabetischen Retinopathie führen können (Heng et al., 2013, Arden und Sivaprasad, 2012).

### 3) Diabetische Neuropathie:

Bei der diabetischen Neuropathie schädigen vaskuläre und metabolische Faktoren nervenversorgende Gefäße (Tesfaye und Selvarajah, 2012). Der folgende Verlust funktionierendes Nervengewebes führt primär zu Sensibilitätsstörungen, welche distal symmetrisch beginnen und nach proximal aufsteigen (Tesfaye und Selvarajah, 2012). Ferner werden bei der diabetischen Neuropathie auch neuropathische Schmerzen und motorische Defizite beobachtet (NVL Neuropathie, 2012). Die Beschwerden treten besonders in der Nacht auf und schränken die Lebensqualität der Patienten ein (Quattrini und Tesfaye, 2003). Die diabetische Neuropathie kann sowohl das periphere als auch autonome Nervensystem betreffen, sodass von einer sensomotorischen diabetischen Neuropathie und autonomen diabetischen Neuropathie gesprochen wird (NVL Neuropathie, 2012). Die Leitlinie zur Neuropathie bei Diabetes klassifiziert diese beiden Formen anhand klinischer Kriterien detailliert (NVL Neuropathie, 2012):

- a) Befallsmuster (symmetrisch, fokal/multifokal, Mischformen)
- b) Schmerzcharakter (subklinisch, akut schmerzhaft, chronisch schmerzhaft, schmerzlos)
- c) Organmanifestationen und Klinik mit Beteiligung des autonomen Nervensystems (kardiovaskuläres System, Gastrointestinaltrakt, Urogenitaltrakt, neuroendokrines System, Störung der Sudomotorik, Vasomotorenstörung, Trophik, respiratorisches System, Pupillomotorik)
- d) Langzeitkomplikationen der distal-symmetrischen Polyneuropathie (neuropathische Fußläsionen, diabetische Neuroosteoarthropathie (DNOAP bzw. Charcot-Arthropathie), nichttraumatische Amputation)

Das diabetische Fußsyndrom stellt eine umstrittene Entität der Mikroangiopathien dar, sodass eine vertiefende Beschreibung in Kapitel 2.3 erfolgt.

### 2.2.3 Makroangiopathien

Als Makroangiopathien werden Erkrankungen großer arterieller Gefäße bezeichnet. Zu den Makroangiopathien zählen die Koronare Herzkrankheit (KHK), die zerebrovaskulären Erkrankungen und die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK):

#### 1) Koronare Herzkrankheit (KHK):

Die KHK ist eine Makroangiopathie, die zu Kalkplaques und Stenosen der Koronararterien und damit zu Durchblutungsstörungen des Herzmuskels führt (NVL KHK, 2016). Man unterscheidet zwischen dem chronischen und akuten Koronarsyndrom (ACS) mit dem Myokardinfarkt (NVL KHK, 2016). Leitsymptom sind Brustschmerzen

hinter dem Brustbein, die sog. *Angina pectoris* (NVL KHK, 2016). Laut Studien bleiben bei Patienten mit DM - aufgrund der Koinzidenz mit der diabetischen Neuropathie - bis zu 36,8 % der Myokardinfarkte klinisch stumm, sodass diese sog. stummen Infarkte schwerer zu diagnostizieren sind (Burgess et al., 2010).

2) Zerebrovaskuläre Erkrankungen:

Zu den zerebrovaskulären Erkrankungen gehören Pathologien der hirnversorgenden Gefäße wie intrakranielle Blutungen und Schlaganfälle (ischämisch oder hämorrhagisch) (Hennerici und Kern, 2017). In der Diagnostik werden auch extrakranielle Ursachen wie Karotisstenosen oder periphere und kardiale Emboliequellen untersucht (Hennerici und Kern, 2017). Patienten mit DM haben in Deutschland ein bis zu 2,4-fach erhöhtes Risiko gegenüber Patienten ohne DM einen Schlaganfall zu erleiden und wiederum 28,4 % der Schlaganfall-Patienten weisen einen DM auf (Icks et al., 2017). Bei Patienten mit DM bleiben nach einem Schlaganfall 8- bis 17-mal häufiger Einschränkungen bei den Aktivitäten des täglichen Lebens (engl. *activities of daily living*, ADL) zurück (Andrade et al., 2012).

3) Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK):

Die pAVK ist eine Verschlusskrankheit der arteriellen Gefäße der Becken-Beinstrombahn. Eine pAVK entsteht in etwa 95 % der Fälle durch Atherosklerose und in 5 % der Fälle durch entzündliche, genetische oder traumatische Ursachen (S3-Leitlinie pAVK, 2015). Klinisch manifestiert sich die pAVK mit Symptomkomplex der sog. *Claudicatio intermittens* (S3-Leitlinie pAVK, 2015). Die Einteilung des Schweregrads erfolgt anhand der schmerzfreien Gehstrecke gemäß der Fontaine-Klassifikation (S3-Leitlinie pAVK, 2015). Die pAVK kann in ihrer Maximalform entweder akut über einen Beininfarkt bei bereits vorhandenen Läsionen oder durch chronische trophische Störungen zur Extremitätenamputation führen (S3-Leitlinie pAVK, 2015).

## 2.3 Diabetisches Fußsyndrom

### 2.3.1 Definition und Ätiologie

Das diabetische Fußsyndrom (DFS) ist eine schwerwiegende Komplikation des DM, unter der Fußkomplikationen wie Ulzerationen, Wundheilungsstörungen und Extremitätenamputationen verstanden werden (Schaper et al., 2020). Vaskuläre Komponenten der Atherosklerose mit Folge einer pAVK und neuropathische Komponenten wie die diabetische Polyneuropathie spielen bei der Entstehung des DFS ebenso eine Rolle wie vermehrte Infektionen und Fußdeformitäten (Volmer-Thole und Lobmann, 2016, Schaper et al., 2020). Zusätzlich sind ungeeignetes Schuhwerk, mangelnde Fußhygiene und Hornhautbildung als Risikofaktoren zu berücksichtigen (DDG und diabetesDE, 2018).

### 2.3.2 Versorgung

Um Komplikationen wie Amputationen zu vermeiden, empfiehlt die Leitlinie der *International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF)* folgende fünf präventive Maßnahmen (Schaper et al., 2017, Schaper et al., 2020):

- 1) Identifikation des gefährdeten Fußes: Jährliche Inspektion und Untersuchung der Füße und des Schuhwerks, um Frühzeichen einer peripheren Neuropathie oder pAVK zu erkennen. Liegen diese vor, sind die Untersuchungen zu intensivieren.
- 2) Adäquate Inspektion und Untersuchung: Die Standard-Untersuchung umfasst die Erhebung einer Anamnese, eine Untersuchung der Haut, der Gefäße, der Knochen, der Gelenke und Sehnen, der Fußdeformitäten und die Beurteilung des Schuhwerks.
- 3) Schulung von Patienten, Familienangehörigen und Mitarbeitern des Gesundheitswesens: Die Vermittlung von Wissen, Aufmerksamkeit, protektiver Verhaltensweisen und Motivation steht im Vordergrund. Dazu gehören Maßnahmen des Alltags wie die tägliche Inspektion und Pflege des Fußes. Geschultes Personal als Ansprechpartner steht bereit.
- 4) Tragen von geeignetem Schuhwerk: Das Schuhwerk sollte den biomechanischen Anforderungen des Fußes entsprechend gewählt werden. Insbesondere Unebenheiten, Kanten und Druckstellen sollten vermieden werden. Die Empfehlung gilt umso stärker, je mehr Risikofaktoren der Patient für eine Fußläsion aufweist.
- 5) Behandlung sonstiger krankhafter präulzerativer Veränderungen des Fußes: Abtragen von Hautschwielen, Vermeidung und Behandlung von Blasen, entsprechende Nagelpflege und Pilzbehandlungen. Dies sollte möglichst nicht-chirurgisch erfolgen.

Eine gefürchtete Komplikation des DFS sind Ulzerationen, die je nach Ausmaß und Eindringtiefe zu schwerwiegenden lokalen Infektionen, Osteomyelitis und bis zur Sepsis führen können (Schaper et al., 2020). Die Erkennung von Entzündungszeichen wie Rötung, Überwärmung, Hautläsionen und Schmerz und eine rechtzeitige angemessene Therapie werden empfohlen (Schaper et al., 2017, Schaper et al., 2020).

Treten bei DFS und diabetischer Neuropathie schmerzlose und nicht-infektiöse muskuloskelettale Deformitäten und Dislokationen sowie Weichteilveränderungen auf, wird von einer diabetischen Neuroosteoarthropathie (DNOAP) oder einem Charcot-Fuß gesprochen (Morbach et al., 2014, Volmer-Thole und Lobmann, 2016).

Klinisch können ossäre Veränderungen (z.B. Absenkung des Fußgewölbes) und Gelenkveränderungen sowie begleitend Weichteilschwellungen, Hyperthermie und Hyperämie des Fußes auftreten (Volmer-Thole und Lobmann, 2016, Morbach et al., 2014).

Insbesondere mehrstufige Fußversorgungsprogramme optimierten die multidisziplinäre Zusammenarbeit zur Versorgung des DFS mit und ohne Amputation in den vergangenen Jahrzehnten (Schaper et al., 2020):

- 1) Stufe 1: Hausärzte, Fußpfleger und Diabetesberater, sog. *diabetic nurses*.
- 2) Stufe 2: Diabetologen, Allgemeinchirurgen, Gefäßchirurgen, Endovaskularchirurgen, Fußpfleger und diabetische Krankenschwestern, welche in Zusammenarbeit mit Schuhmachern, Orthopädietechnikern und Prothetikern stehen.
- 3) Stufe 3: multidisziplinäre Fußversorgungszentren, welche die o.g. Disziplinen vereinen.

Die IWGDF empfiehlt folgende Maßnahmen (Schaper et al., 2020):

- 1) Schulungen von Patienten und versorgender Personen im Gesundheitswesen
- 2) Früherkennungssysteme der Risikopatienten mit jährlichen Kontrolluntersuchungen der Patienten mit DM
- 3) Präventionsmaßnahmen von Fußulzerationen, gewährleistet durch Fußpfleger und geeignetes Schuhwerk
- 4) Möglichkeit der sofortigen Behandlung von Fußkomplikationen
- 5) Prüfungen und Qualitätskontrollen der Versorgungsstrukturen
- 6) Patientenbezogene Versorgungsstrukturen bei akuten und chronischen Behandlungen

## 2.4 Amputationen der unteren Extremität

Amputationen der unteren Extremität, in englischer Sprache auch *Lower Extremity Amputations* (LEA) genannt, sind eine schwerwiegende Langzeitkomplikation des DM und entstehen vor allem auf Grundlage eines DFS (Morbach et al., 2014, Schaper et al., 2020, Moxey et al., 2011). Herausforderungen von Studien über Amputationen sind weltweit fehlende, einheitliche Definitionen der anatomischen Höhen (Jeffcoate und van Houtum, 2004). Angelehnt an die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie (DGG) zur amputationsbedrohten Extremität und IWGDF-Leitlinie zur Prävention und Management des DFS werden folgende Definitionen am häufigsten verwendet (Schweiger et al., 2008, Schaper et al., 2020):

- 1) Major-Amputation: Unter einer Major-Amputation wird in den Leitlinien und in den eingeschlossenen Studien dieser systematischen Übersichtsarbeit eine Amputation als durch oder proximal des Knöchels, d.h. durch oder proximal der Sprunggelenksebene, verstanden. Dazu gehören transtibiale Amputationen unterhalb des Kniegelenks, Knieexartikulationen und transfemorale Amputationen oberhalb des Kniegelenks. Die Unterscheidung anhand der Kniegelenksebene wird gelegentlich von eingeschlossenen Studien verwendet. Studien definieren Major-Amputationen auch als transmetatarsale Amputationen, d.h. unterhalb der Sprunggelenksebene im Bereich der Fußwurzel beginnend.
- 2) Minor-Amputation: Unter einer Minor-Amputation wird in den Leitlinien und mehrheitlich in den eingeschlossenen Studien dieser systematischen Übersichtsarbeit eine Amputation distal des Knöchels, d.h. distal der Sprunggelenksebene auf Höhe des Mittel- und Vorfußes verstanden. Seltener gilt auch die Ebene der Tarsometatarsalgelenke als Grenze zwischen Minor- und Major-Amputationen.

Im klinischen Alltag und in vielen eingeschlossenen Studien dieser Arbeit werden Amputationen der unteren Extremität durch die ICD-10 und OPS-Codes für die Krankenfallpauschalen verschlüsselt und detailliert klassifiziert (ICD-10-GM, 2019, OPS, 2019): So findet man Formen von Major-Amputationen unter dem OPS-Code 5-864 und von Minor-Amputationen unter dem OPS-Code 5-865 (OPS, 2019). Major-Amputationen lassen sich so von der Hemipelvektomie über die Knieexartikulation bis hin zu verschiedenen Unterschenkelamputationen verschlüsseln (OPS, 2019). Als Minor-Amputationen lassen sich

von den Fußamputationen nach Spitzzy oder Pirogoff, die Vorfußamputation nach Chopart, die Mittelfußamputation nach Lisfranc, die transmetatarsalen Amputationen mit oder ohne Zehenstrahlresektionen verschlüsseln (OPS, 2019). Zwecks Übersichtlichkeit wird hier auf eine detaillierte Definition verzichtet.

## 2.5 Epidemiologische Maßzahlen

Die Epidemiologie ist eine Grundlagenwissenschaft, die sich mit dem Auftreten von Krankheiten und deren Risikofaktoren sowie Auswirkungen von therapeutischen Interventionen innerhalb von Populationen beschäftigt (Fletcher et al., 2019: 22-24).

Die Epidemiologie trifft Aussagen zur Verteilung und Häufigkeit von Erkrankungen und Expositionen innerhalb einer Population oder deren Subpopulationen (z.B. getrennt nach Alter oder Geschlecht) (Fletcher et al., 2019: 22-24). Definierte epidemiologische Maße helfen verschiedene Populationen miteinander vergleichen zu können (Fletcher et al., 2019: 22-24).

In der evidenzbasierten Medizin werden Ergebnisse aus der Epidemiologie gesundheitsökonomisch bei der Ressourcenverteilung und der Reevaluation von Interventionen im Gesundheitswesen genutzt (Fletcher et al., 2019: 22-24).

Nachfolgende epidemiologische Maßzahlen sind in der vorliegenden Arbeit relevant, angelehnt an das Werk „Klinische Epidemiologie“ von Fletcher (Fletcher et al., 2019):

- 1) Prävalenz: Anteil von erkrankten Personen in einer definierten Population zu einem definierten Zeitpunkt (Punktprävalenz) oder Zeitraum (Periodenprävalenz) (Fletcher et al., 2019: 47).
- 2) Inzidenz: Anteil von neu erkrankten Personen in einer definierten Population in definierten Zeiträumen. Die Personen dieser Population waren vor der Erkrankung gesund. Inzidenz lässt sich in Inzidenzrate (IR) und kumulative Inzidenz (KumI) unterteilen (Fletcher et al., 2019: 47-52):
  - a) Inzidenzrate (IR): Rate aller neu erkrankten Personen in einer definierten Population unter Berücksichtigung der Zeit der Personen ‚unter Risiko‘. Das ist der Zeitraum einer Person in der Population, in der diese gesund unter Beobachtung stand. Die Personenzeit ist somit individuell für jede Person in der Population. Personen, die erkranken, ebenso solche die durch Tod, Umzug oder Studienabbruch aus der Population ausscheiden, tragen danach keine Personenzeiten mehr zur Berechnung der

- IR bei. Bei der Berechnung der IR werden alle Personenzeiten in der Population addiert und in den Zeiteinheiten Tag, Monat oder Jahr angegeben.
- b) Kumulative Inzidenz (KumI): Anteil aller neu erkrankten Personen in der Population bezogen auf alle Personen, die zu Beginn in die Beobachtungszeit starten, unabhängig von deren Personenzeit die sie einbringen. Alle erkrankten Personen werden im Zeitverlauf summiert.
  - 3) Relatives Risiko (RR): Quotient aus dem Risiko (der Inzidenz) in der exponierten und dem in der nicht-exponierten Population (Fletcher et al., 2019: 116-117). Ein  $RR > 1$  zeigt einen schädlichen und ein  $RR < 1$  einen protektiven Einfluss der Exposition an.
  - 4) Attributables Risiko (AR oder *attributable risk among exposed, ARE*): Anteil der erkrankten Personen unter den Exponierten einer Population, der auf die Exposition zurückzuführen ist (Fletcher et al., 2019: 118).
  - 5) Populations-attributables Risiko (PAR): Anteil der erkrankten Personen in der gesamten Population, der auf die Exposition zurückzuführen ist (Fletcher et al., 2019: 118). Das PAR ist abhängig von der Prävalenz der Exposition in der Gesamtpopulation: Je niedriger die Prävalenz der Exposition, desto niedriger das PAR.
  - 6) Standardisierung: Alters- und Geschlechterverteilungen sollen durch Standardisierung zwischen heterogenen Studienpopulationen sowie zwischen Exponierten und Nicht-Exponierten ausgeglichen werden (Fletcher et al., 2019: 125-127). Dies ermöglicht den Vergleich der epidemiologischen Schätzer in ursprünglich heterogenen Populationen.

## 3 Stand der Forschung und Ziele der Arbeit

### 3.1 Systematischer Review: Definition und Ziele

Ein *systematischer Review (SR)* ist eine systematische Übersichtsarbeit bzw. eine Literaturübersicht mit dem Ziel zu einer definierten Fragestellung eine systematische Übersicht relevanter Literatur zu erstellen (Higgins et al., 2020). Im Unterschied zu narrativen Übersichtsarbeiten liegt bei der systematischen Übersichtsarbeit der Fokus auf ein systematisches Vorgehen mit methodischer Genauigkeit und Objektivität, um Bias-Potential zu reduzieren und einen hohen Evidenzgrad zu erreichen (Higgins et al., 2020).

Eine systematische Dokumentation ermöglicht hierbei die Nachvollziehbarkeit und Reproduktion der Ergebnisse: Laut dem *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions* müssen für eine systematische Dokumentation Methoden und Auswahlkriterien transparent, reproduzierbar und in einem Protokoll hinterlegt sein (Higgins et al., 2020).

Am Anfang formuliert die systematische Übersichtsarbeit eine präzise Fragestellung mit Definition der gesuchten Teilnehmer bzw. Populationen, Maßnahmen, Vergleiche und Zielparameter der Studien (Higgins et al., 2020). Eine systematische Übersichtsarbeit hat jedoch die Freiheit Schwerpunkte setzen zu können (Higgins et al., 2020). Anschließend werden Suchbegriffe und Kriterien der Zielparameter erstellt, um eine gezielte systematische Literaturrecherche mit anschließendem Screening durchzuführen (Bartels, 2013). Die Analyse der Daten sollte wie die Literaturrecherche systematisch gemäß der Fragestellung quantitativ oder qualitativ erfolgen (Higgins et al., 2020, Dhammi und Haq, 2018). Sind die Studien nach kritischer Bewertung homogen und ist das Bias-Potential weitestgehend eliminiert, ist eine quantitative Metaanalyse der erhobenen Daten möglich (Higgins et al., 2020). Sind die Studien heterogen und lässt sich keine Metaanalyse durchführen, erfolgt eine qualitative Analyse unter Berücksichtigung der Heterogenität und deren Einflussfaktoren (Higgins et al., 2020).

Vor dem Hintergrund einer stetig wachsenden Anzahl an Publikationen besteht eine der Hauptaufgaben des SR darin, den aktuellen Stand der Forschung zusammenzufassen und für das Fachpublikum besser zugänglich zu machen (Higgins et al., 2020). In Form von Leitlinien halten die Erkenntnisse des SR häufig Einzug in die klinische Praxis (Higgins et al., 2020).

## 3.2 Systematische Reviews über Amputationen

### 3.2.1 Stand der Forschung

Bereits frühere Übersichtsarbeiten beschäftigten sich mit Amputationen der unteren Extremität in Populationen mit und ohne DM und waren mit der Komplexität von Studien über Amputationen konfrontiert (Jeffcoate und van Houtum, 2004, Moxey et al., 2011, van Houtum, 2008, Ephraim et al., 2003, Pernot et al., 1997, Larsson und Apelqvist, 1995). Die aktuellen Übersichtsarbeiten von Jeffcoate (Jeffcoate und van Houtum, 2004) und Moxey (Moxey et al., 2011) beschrieben weltweit heterogene IRs von Amputationen, insbesondere im geographischen Vergleich zwischen den USA und Europa erschienen die IRs von Amputationen in den USA höher. Andere geographische Vergleiche, ausgenommen innereuropäische oder -amerikanische, waren aufgrund mangelnder Daten nicht möglich (Moxey et al., 2011).

Nach Einführung spezieller Fußversorgungszentren konnten bereits Reduktionen der IRs detektiert werden (Moxey et al., 2011). Im zeitlichen Trend lagen zuletzt Hinweise auf fallende IRs von Amputationen insgesamt und Major-Amputationen vor, wohingegen bei Minor-Amputationen die Studienlage widersprüchlich war (Moxey et al., 2011).

Neben dem Hauptrisikofaktor der DM-Erkrankung für IRs von Amputationen, konnten weitere Risikofaktoren wie die ethnische Zugehörigkeit zur afroamerikanischen Ethnie und ein niedriger sozioökonomischer Status gezeigt werden (Moxey et al., 2011, Ephraim et al., 2003). Die Übersichtsarbeiten sahen die steigende Prävalenz des DM und die Qualität der Therapie des DM als ursächlich für die Entwicklungen der IRs von Amputationen und der Mortalität an (Jeffcoate und van Houtum, 2004, Moxey et al., 2011).

### 3.2.2 Limitationen und Forschungslücken

Bereits die früheren Übersichtsarbeiten von Amputationen waren mit den heterogenen Studiendesigns und Definitionen der Zielparameter in den Primärstudien konfrontiert (Jeffcoate und van Houtum, 2004, Moxey et al., 2011, Larsson und Apelqvist, 1995). Dies führte aufgrund fehlender einheitlicher Standards (Studiendesign, Populationen, Definitionen und Erfassung von DM und Amputationen) folglich zu variablen epidemiologischen Maßen (IRs von Amputationen). Auf die daraus resultierenden Limitationen wiesen die früheren Übersichtsarbeiten ausdrücklich hin und empfahlen einheitliche Standards (Jeffcoate und van Houtum, 2004, Moxey et al., 2011, Ephraim et al., 2003).

Limitationen bestanden indessen auch in der methodischen Qualität der Übersichtsarbeiten. So waren teils verschiedene Definitionen von Amputationen, Populationen unter Risiko und statistische Methoden verbreitet: Die Übersichtsarbeit von Pernot (Pernot et al., 1997) setzte sich nur am Rande mit den IRs von Amputationen auseinander, da die Hauptfragestellung auf die postoperative Entwicklung der Amputierten abzielte, wichtige Kenndaten zu Studiendesign und Populationen der Primärstudien zu IRs von Amputationen fehlten. Ferner fehlte eine präzise Definition der Ursachen von Amputationen (Pernot et al., 1997).

Andere Übersichtsarbeiten erfassten alle Ursachen und machten die entsprechenden Primärstudien je nach Ursache kenntlich (Ephraim et al., 2003). Nur zwei Übersichtsarbeiten schlossen Studien mit traumatischen und krebsbedingten Ursachen von Amputationen explizit und vollständig aus (Moxey et al., 2011, Larsson und Apelqvist, 1995).

Eine Bias- oder Qualitätskontrolle, wie von *Cochrane* empfohlen, fand in den bisherigen Übersichtsarbeiten laut den angegebenen Methoden nicht statt (Moxey et al., 2011, van Houtum, 2008, Jeffcoate und van Houtum, 2004, Ephraim et al., 2003, Pernot et al., 1997, Larsson und Apelqvist, 1995, Higgins et al., 2020). Bei der Datendarstellung fehlten außer in einer Übersichtsarbeit umfangreiche Informationen zu Adjustierungen der IRs nach Alter oder Geschlecht (Ephraim et al., 2003).

In den älteren Übersichtsarbeiten fand ein präzises Berichten der Zeittrends nicht statt (Pernot et al., 1997, Larsson und Apelqvist, 1995), während neuere Arbeiten den Zeittrend meist mit Angabe von *Baseline*-IRs und End-IRs berichteten (Moxey et al., 2011, Jeffcoate und van Houtum, 2004). Somit fehlt eine präzise Analyse des Zeittrends von Amputationen mit Angabe der statistischen Methoden.

Trotz der umfangreichen vorherigen systematischen Übersichtsarbeiten fehlt demnach ein vollständiger systematischer Überblick von IRs und vor allem Zeittrends von Amputationen bei Patienten mit und ohne DM.

### 3.3 Ziele der Arbeit

Aufgrund der Heterogenität der Studien über Amputationen der unteren Extremität und den Schwierigkeiten früherer Übersichtsarbeiten, setzten wir uns das Ziel Populationen, Definitionen von DM und Amputationen sowie die epidemiologischen Maße systematisch herauszuarbeiten und übersichtlich darzustellen. Methodische Transparenz und Nachvollziehbarkeit waren eine Grundvoraussetzung für diese systematische Übersichtsarbeit.

Zur Lösung dieses Problems erfolgte in dieser systematischen Übersichtsarbeit eine systematische Literaturrecherche und –analyse zur aktuellen Studienlage bis Publikationsjahr 2014. Die Publikationen sollten populationsbasiert, qualitativ hochwertig und hinsichtlich der Definitionen von DM und Amputationen vergleichbar sein. Durch weiterführende Screening-Prozesse und Qualitätskontrollen sollten die eingeschlossenen Studien letztlich eine hohe Validität und ein niedriges Bias-Risiko aufweisen. Epidemiologische Maßzahlen sollten zwecks besserer Vergleichbarkeit mathematisch vereinheitlicht und nach statistischer Methode als roh und adjustiert, insbesondere nach Alter und Geschlecht, dargestellt werden.

Ziele dieser Promotionsarbeit sind die systematische Erfassung von IRs und RRs von Amputationen in Populationen mit und ohne DM sowie die Untersuchung zeitlicher Trends und von Einflussfaktoren auf das Amputationsrisiko wie Alter, Geschlecht, Ethnie und regionale Zugehörigkeit.

## 4 Material & Methoden

### 4.1 Durchführung und Studienprotokoll

Diese systematische Übersichtsarbeit orientierte sich an den PRISMA-Leitlinien (*Preferring Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (Liberati et al., 2009).

Da keine vordefinierten Protokolle und anerkannten Leitlinien für systematische Übersichtsarbeiten von Inzidenzen aus Beobachtungsstudien in der Epidemiologie vorhanden waren, erarbeiteten wir ein modifiziertes Studienprotokoll. Dieses Studienprotokoll ist unter der PROSPERO-Registrierungsnummer CRD42015017809 hinterlegt (Kvitkina et al., 2015).

### 4.2 Einschlusskriterien und Zielparameter

#### 4.2.1 Studien

Eingeschlossen wurden pro- und retrospektive populationsbasierte Studien mit originalen Forschungsdaten zu Amputationen und Publikation bis einschließlich Dezember 2014 in englischer Sprache. Systematische Übersichtsarbeiten wurden ausgeschlossen, jedoch separat für die Referenzkontrolle vermerkt. Konferenzbeiträge, Poster und Leserbriefe wurden ausgeschlossen. Bei fehlendem Volltext wurde die Publikation ebenfalls ausgeschlossen.

#### 4.2.2 Populationen

Die Publikationen berichteten IRs von Amputationen auf Grundlage populationsbasierter Daten aus offiziellen nationalen oder regionalen Statistiken öffentlicher Einrichtungen oder Versicherungen. Eine präzise Prävalenz des DM, basierend auf Registern oder Schätzungen, definierte die Population mit DM. Um Risikofaktoren zu untersuchen, wurden alle Altersgruppen, Ethnien, Geschlechter und DM-Typen (inbegriffen Typ 1 und 2) eingeschlossen. Auch die Population ohne DM wurde eingeschlossen, um den direkten Vergleich zur Population mit DM zu ermöglichen. Publikationen, die ausschließlich über Populationen ohne DM berichteten, wurden ausgeschlossen.

#### 4.2.3 Amputationen

Die Publikationen berichteten über Amputationen der unteren Extremität in Populationen mit und ohne DM. Eingeschlossen wurden Publikationen mit transparenten Methoden und festgelegten Klassifikationen der Zählweise, anatomischer Definition und Ursache von

Amputationen. Zudem musste eine Zeiteinheit, z.B. Erfassung der Amputationen innerhalb eines Kalenderjahres, angegeben sein. Publikationen ohne Angaben wurden ausgeschlossen. Amputationen der oberen Extremität, Reamputationen und Amputationen ausschließlich traumatischer oder krebsbedingter Genese führten ebenfalls zum Ausschluss. Folgende Klassifikationen von Zählweise, Amputationshöhe und Ursache werden in dieser systematischen Übersichtsarbeit und den eingeschlossenen Publikationen verwendet:

- 1) Klassifikation der Amputation nach Zählweise:
  - a) Auf Personenebene zählt eine Amputation pro Person, dabei kann es die erste oder höchste erlittene Amputation sein.
  - b) Auf Fallebene zählen mehrere Amputationen pro Person auf Basis von Hospitalisierungen, d.h. stationären Krankenhausaufenthalten pro Person. Gezählt werden die erste oder höchste Amputation.
  - c) Auf Eingriffsebene, d.h. auf Ebene der Amputation, zählen alle Amputationen pro Person.
  
- 2) Klassifikation nach Amputationshöhe (siehe Kapitel 2.4):
  - a) Jegliche Amputationen: Major- und Minor-Amputationen zusammengezählt
  - b) Major-Amputationen: Amputationen durch oder proximal der Sprunggelenksebene
  - c) Minor-Amputationen: Amputationen unterhalb der Sprunggelenksebene
  
- 3) Ätiologie der Amputationen: Die Ursachen für Amputationen sind insbesondere hinsichtlich einer traumatischen und nicht-traumatischen Genese zu unterscheiden.
  - a) Nicht-traumatische Genese: Typischerweise in Verbindung mit DM auftretende Amputationen beruhen auf einem DFS mit Folge schwerer Wundinfektionen und Gewebsuntergang. Weitere Ursachen sind eine pAVK oder ein akuter Gefäßverschluss. Seltener Ursachen sind zum Beispiel Erfrierungen. Krebserkrankungen zählen hier dazu.
  - b) Nicht-traumatische Genese, nicht-krebsbedingt: Ursachen wie bei a), lediglich ohne Krebserkrankungen.
  - c) Alle Ursachen: Die Studien nannten keine Einschränkungen. Auch Amputationen traumatischer Genese, die durch Unfälle oder sonstige äußere Einwirkungen entstanden, zählten.

#### 4.2.4 Epidemiologische Maße

Zu den erfassten epidemiologischen Maßen gehörten IRs, RRs, PARs und ARs in Populationen mit und ohne DM. Von primärem Interesse waren IRs zu Amputationen mit und ohne DM sowie RRs zum Vergleich der IRs zwischen Populationen mit und ohne DM. Weiterhin wurden zusätzlich ARs in Populationen mit DM sowie PARs in Bezug auf den DM erfasst. Ausschließlich grafische Darstellung und alleiniges Berichten der Konfidenzintervalle (KI) führten zum Ausschluss.

#### 4.2.5 Statistische Darstellung

Diese systematische Übersichtsarbeit extrahierte die epidemiologischen Maße der eingeschlossenen Studien alters- und geschlechtsadjustiert oder roh mit einem 95 %-KI (falls vorhanden). Die Darstellung erfolgte nach DM-Status separat nach Populationen mit DM und ohne DM. Absolute Zahlenangaben zu den Populationen und den Fallzahlen der Amputationen sowie Stratifizierungen nach Alter, Geschlecht oder Ethnie wurden beschrieben. Statistische Modelle und Methoden wurden zu den epidemiologischen Maßen genannt. Alle IRs wurden bezogen auf 100.000 Personenjahre (PJ) dargestellt. Die zeitlichen Trends wurden mit multivariaten Regressionsmodellen und Signifikanz- bzw. Hypothesentests (Cuzick-, Poisson-, Pearson-, Chi-Square-Test) aus den Studien oder deskriptiv beschrieben, falls keine geeigneten statistischen Modelle vorhanden waren (Cuzick, 1996, Ely et al., 1997, Fletcher et al., 2019).

## 4.3 Literaturrecherche

### 4.3.1 Elektronische Datenbanken

Die systematische Literaturrecherche erfolgte in den unten genannten Datenbanken primär im Februar 2013 und als Update am 19. Dezember 2014 für den Zeitraum Januar 2013 bis Dezember 2014. Eingeschlossen waren folgende internationale biomedizinische Datenbanken:

- 1) *MEDLINE*®: Biomedizinische Datenbank der Nationalen Bibliothek für Medizin (Bethesda, USA) mit über 26 Millionen Referenzen seit 1964 (*MEDLINE*®, o.J.).
- 2) *EMBASE*®: *Excerpta Medica Database* mit Schwerpunkt der Humanmedizin und der Randgebiete wie Pharmakologie und Arzneimittelforschung, Gesundheitswesen und Arbeits-/Umweltmedizin. Insbesondere aus Europa seit 1947 mit ca. 8500 Zeitschriften und über 32 Millionen Referenzen. Der Betreiber ist der Verlag Elsevier (Amsterdam, Niederlande) (*EMBASE*®, o.J.).
- 3) *Journals@OVID*®: Datenbank aus Medizin, Biomedizin und Gesundheitswissenschaften mit über 6000 E-Books, 1400 Zeitschriften und 100 Datenbanken. Gegründet 1988. Betreiber ist der Informationsdienstleister Wolters Kluwer (Alphen aan den Rijn, Niederlande) (*Journals@OVID*®, o.J.).
- 4) *Web of Knowledge*™ bzw. *Web of Science*™: Multidisziplinäre Datenbank von Thomson Reuters (New York, USA; Toronto, Kanada) mit wissenschaftlichen Zeitschriften, Büchern, Verfahren und veröffentlichten Datensets. Das Spektrum geht über Medizin und Naturwissenschaften hinaus. Laut eigenen Angaben 171 Millionen Referenzen (*Web of Science*™, o.J.).
- 5) *ScienceDirect*®: Datenbank aus Medizin und Naturwissenschaften des Verlages Elsevier (Amsterdam, Niederlande) mit über 16 Millionen Publikationen aus über 2.500 Zeitschriften und über 39.000 *E-Books* (*ScienceDirect*®, o.J.).
- 6) *CCMed*®: *Current Contents Medizin* ist eine Datenbank der Deutschen Zentralbibliothek für Medizin (ZBMED Informationszentrum Lebenswissenschaften, Köln und Bonn, Deutschland) für deutschsprachige bzw. in Deutschland verlegte medizinische Zeitschriften mit ca. 900.000 Artikeln (*CCMed*®, o.J.).
- 7) Deutsches Ärzteblatt: Deutsche Medizinzeitschrift, herausgegeben von der Deutschen Ärzteverlag GmbH (Köln, Deutschland), zur Kommunikation zwischen Bundesärztekammer und Ärzteschaft. Das Archiv des Deutschen Ärzteblatts umfasst publizierte Artikel seit 1996 (*DeutschesÄrzteblatt*, o.J.).

### 4.3.2 Suchstrategie

Die systematische Literaturrecherche verwendete typische Datenbank-Vokabularien (MeSH, Emtree) und zusätzlich freie Begriffe zur Erfassung relevanter Publikationen. In englischer Sprache verwendete Suchbegriffe betrafen die Themenbereiche epidemiologischer Studien, DM und Amputationen. Suchbegriffe waren u.a.: „*population survey*“, „*epidemiology*“, „*study data*“, „*administrative data*“, „*hospital data*“, „*population-based*“, „*community-based*“, „*mortality*“, „*morbidity*“, „*Diabetes mellitus*“, „*prevalence*“, „*incidence*“, „*frequency*“, „*foot*“, „*toe*“, „*lower extremity*“, „*disarticulation*“, „*amputation*“, „*amputee*“. Das detaillierte Protokoll der Suchstrategie ist im Anhang hinterlegt (s. Kapitel 8).

### 4.3.3 Selektion und Screening

Zwei unabhängige Reviewer (Björn Schuster, Tatjana Kvitkina) führten die Selektion der relevanten Publikationen durch und lösten Diskrepanzen durch Diskussion. Bei Uneinigkeit entschied ein dritter, unabhängiger Reviewer über den Einschluss. Für das Screening von Titel und Abstract der neuesten Studien von 2013 und 2014 wurde das Online-Programm Rayyan QRCI (*Qatar Computing Research Institute, Doha, Qatar*) verwendet (Ouzzani et al., 2016). Eingeschlossene Studien konnten zur Fortsetzung des Volltext-Screenings von Rayyan oder manuell ins Literaturverwaltungsprogramm EndNoteX7™ (Thomson Reuters™, New York, USA; Toronto, Kanada) exportiert werden. Dort wurden die Referenzen verwaltet und Duplikate vermieden. Zusätzlich konnten weitere Publikationen aus den Referenzlisten systematischer Reviews und eingeschlossener Publikationen übernommen werden.

## 4.4 Qualitätskontrolle

### 4.4.1 Bewertungskriterien

In der Qualitätskontrolle analysierten die Reviewer (Björn Schuster, Dr. Maria Narres) die eingeschlossenen Publikationen mit Hilfe einer Checkliste mit insgesamt 16 Kriterien aus den Kategorien Studienpopulation, Erfassung und Präsentation der Zielparame-ter (s. Tabelle 1). Der erreichte Punktwert war Grundlage für eine Bewertung der Studien nach hoher, akzeptabler und niedriger Qualität. Studien mit hoher Qualität waren ab einem Punktwert von 13 definiert; akzeptabel ab einem Punktwert von 8. Nur Studien mit hoher und akzeptabler Qualität wurden in den Review eingeschlossen und Diskrepanzen durch Diskussion oder einen dritten Reviewer gelöst.

Die Checkliste (s. Tabelle 1) orientierte sich an den Empfehlungen von MORE (*Methodological Evaluation of Observational Studies* (Shamliyan, 2013) und SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) (SIGN, o.J.):

**Tabelle 1 Methodische Checkliste für kritische Bewertung relevanter Studien\***

<b>Projekt:</b> Inzidenz von Amputationen der unteren Extremität in der diabetischen und nicht-diabetischen Bevölkerung: Ein systematischer Review			
<b>Studie</b> (Autor, Titel, Jahr der Veröffentlichung, Titel des Journals, Seitenangabe)			
<b>Abschnitt 1: Interne Validität</b>		Erfüllt die Studie dies?	
1	Die Inzidenz von Amputationen ist Hauptgegenstand der Studie?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
<b>Population</b>			
2	Präzise Beschreibung der Methode vorhanden wie die Population unter Risiko (diabetische Bevölkerung) geschätzt wurde?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
3	Präzise Beschreibung der Datenquellen (Survey, Diabetes-Register, Versicherungsdaten...) vorhanden?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
4	Wurde der inzidente Diabetes einkalkuliert?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
5	Präzise Beschreibung der Methode vorhanden wie der Diabetes bei Patienten mit Amputation diagnostiziert wurde?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
6	Präzise Beschreibung der Methode vorhanden wie die Diagnose des Diabetes bei Patienten mit Amputation erfasst wurde (selbst berichtet, ärztliche Daten (ICD), Versicherungsdaten)?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
<b>Ergebnis Amputationen</b>			
7	Geeignete klinische Definition von Amputationen vorhanden, z.B. Reamputationen ungeeignet, nur Krebs- oder Trauma-bedingte Amputationen klar ausgeschlossen?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
8	Klare Beschreibung der Definition der anatomischen Klassifikation vorhanden? (Minor, Major, jegliche Amputation)	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
9	Präzise Beschreibung der Quelle für die Schätzung der Amputationen (Krankenhausentlassungsdaten, OP-Codes...) vorhanden?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
<b>Berichten von Amputationen</b>			
10	Wurden die Schätzungen aller Parameter (IR, RR) mit 95 %-igen Konfidenzintervallen berichtet?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
11	Präzise Beschreibung der Berechnung von IR in Bezug auf Studien- und Referenzpopulation (Referenzpopulation/Denominator) vorhanden?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
12	Wurde ein Zeittrend berichtet?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
13	Wurde der Zeittrend mit einem geeigneten Modell, z.B. multivariate Regression, berichtet?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
14	Wurden absolute Fallzahlen an Amputationen berichtet?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
15	War die absolute Fallzahl nicht unter zehn Amputationen?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
16	Wurden potenzielle Quellen von Limitationen und Bias erwähnt?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
<b>Abschnitt 2: GESAMTBEWERTUNG DER STUDIE</b>			
<b>Hohe Qualität (++):</b> Mehrheit (13 Punkte oder mehr) der Kriterien erfüllt. Kleines oder kein Risiko für Bias. <b>Akzeptabel (+):</b> Meiste Kriterien erfüllt (8 Punkte oder mehr). Wenige Mängel mit einem ass. Bias-Risiko. <b>Niedrige Qualität (-):</b> Entweder die meisten Kriterien nicht erfüllt oder erhebliche Mängel bezogen auf das Studiendesign sowie hohes Bias-Risiko.			

\*modifiziert nach der *Methodological Evaluation of Observational Research* (MORE, Shamliyan, 2013) und des *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN,

<http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>)

#### 4.4.2 Bias-Kontrolle

Die weitere Bias-Kontrolle erfolgte angelehnt an die Empfehlungen der Cochrane-Gruppe zur Studienqualität für Autoren einer systematischen Übersichtsarbeit (Ryan et al., 2013). Fünf Bewertungskriterien stuften das Bias-Risiko der Studien als „hoch“ oder „niedrig“ ein. Zu den Bewertungskriterien gehörten:

- 1) Erhebung und Definition des Outcomes Amputationen: Präzise oder keine Definition vorhanden
- 2) Diagnostische Kriterien des DM: offiziell dokumentierte DM-Diagnose oder selbstberichtet
- 3) Statistische Methode von IR und RR: roh oder adjustiert nach Alter oder Geschlecht, ggf. mit KIs
- 4) Zeittrends: Regressionsmodelle oder nur deskriptiv beschrieben
- 5) Dauer des Beobachtungszeitraums: ausreichende Zeitspanne vorgelegt (mehr oder weniger als fünf Jahre)

Insgesamt ermöglichten die Qualitätskontrolle und die Kontrolle des Bias-Potentials eine Gesamteinschätzung der Publikationen. Im Falle einer geringen Gesamtbewertung mit niedriger Qualität und gleichzeitig erhöhtem Bias-Potential führte dies zum Ausschluss der Publikation.

## 4.5 Datenextraktion

Die relevanten Daten aus den eingeschlossenen und qualitativ überprüften Publikationen wurden in eine selbst erstellte Extraktionstabelle übertragen. Genutzte Software für die Extraktionstabellen war Excel (Microsoft Office 2016, Microsoft Corporation, Redmond, USA).

Die Datenextraktionstabelle orientierte sich in Grundzügen an den PRISMA-Leitlinien (*Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*) (Liberati et al., 2009) und das STROBE-Statement (*STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology*) (von Elm et al., 2007).

Die Extraktionstabellen erfassten zunächst Daten zur Publikation wie Erstautorenschaft, Publikationsjahr und das Land der Veröffentlichung. Anschließend folgten die Kategorien Studiendesign, Populationen (mit / ohne DM), DM-Status (prävalent / inzident, Typ 1, Typ

2), Amputationen (Amputationshöhe, Ursache), angewandte statistische Methoden (IR, Zeittrend), und Hauptergebnisse (IR, Zeittrend, RR, PAR, AR). Zusätzlich wurden potenzielle Bias-Risiken und Limitationen der Publikationen systematisch extrahiert.

Nach Abschluss der Datenextraktion überprüfte ein zweiter Reviewer (Dr. Maria Narres) die Daten, um systematische Fehler sowie Datenverluste zu vermeiden.

## 4.6 Gruppenbildung

Im Anschluss an die Datenextraktion konnten Studien mit ähnlichen Studiendesigns in gemeinsame Gruppen zusammengefasst werden. Viele Studien untersuchten jedoch Amputationen nach verschiedenen Zählweisen, sodass diese Publikationen gleichzeitig in mehreren Gruppen aufgezählt werden können.

Major- und Minor-Amputationen wurden in gemeinsame Tabellen zusammengefasst, um Redundanzen zu vermeiden und einen besseren Überblick zu erhalten.

Anhand der folgenden Einteilung werden die Publikationen in den Ergebnistabellen präsentiert:

- 1) Studien, die eine Amputation pro Person (auf Personenebene) erfassen und die Erstamputation oder höchste Amputation zählen (s. Kapitel 5.3):
  - a) Jegliche Amputationen unabhängig der Amputationshöhe (s. Tabelle 8)
  - b) Major-Amputationen (s. Tabelle 9)
  - c) Minor-Amputationen (s. Tabelle 9)
  
- 2) Studien, die mehrere Amputationen pro Person nach Hospitalisierungen (auf Fallebene) erfassen (s. Kapitel 5.4):
  - a) Jegliche Amputationen unabhängig von der Amputationshöhe (s. Tabelle 10)
  - b) Major-Amputationen (s. Tabelle 11)
  - c) Minor-Amputationen (s. Tabelle 11)
  
- 3) Studien, die alle Amputationen pro Person (auf Amputationsebene) erfassen (s. Kapitel 5.5):
  - a) Jegliche Amputationen unabhängig von der Amputationshöhe (s. Tabelle 12)
  - b) Major-Amputationen (s. Tabelle 13)
  - c) Minor-Amputationen (s. Tabelle 13)

# 5 Ergebnisse

## 5.1 Eingeschlossene Studien

Nach der systematischen Literaturrecherche und Entfernung von Duplikaten waren insgesamt 1582 Referenzen vorhanden. Nach Screening, Selektion und Qualitätskontrolle wurden 38 Studien in den systematischen Review aufgenommen. Eine dieser Studien wurde durch Kontrolle von Referenzlisten eingeschlossener Studien identifiziert. Der gesamte Selektionsprozess wird in Abbildung 1 präsentiert:

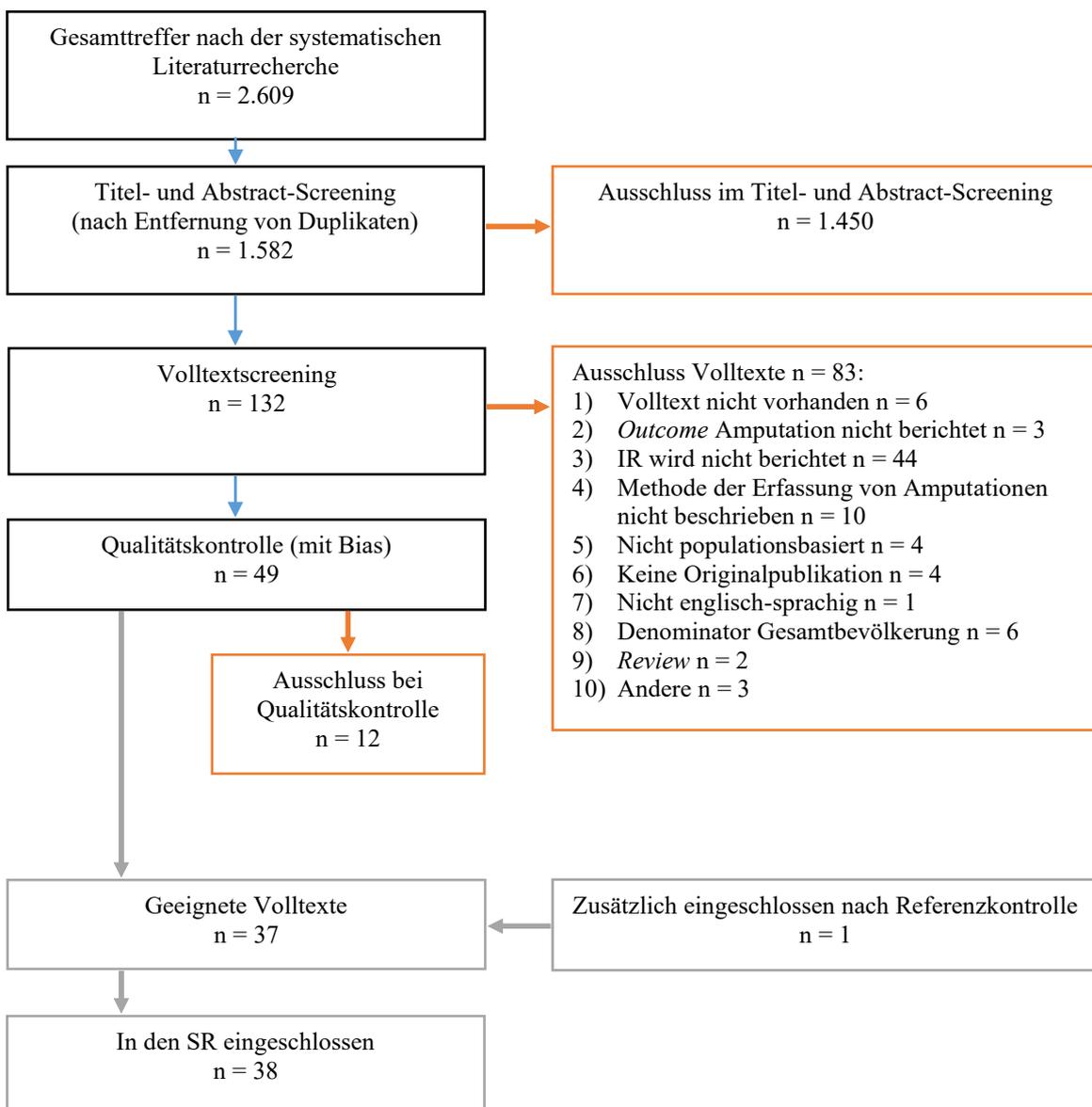


Abb. 1: Flussdiagramm der systematischen Literaturrecherche und des Selektionsprozesses dieses systematischen Review (SR)

Die insgesamt 38 eingeschlossenen Studien sind in Tabelle 2 in alphabetischer Reihenfolge mit näheren Informationen zur Publikation, zur Erfassung des DM und der Amputationen (LEA) sowie statistischer Maßzahlen aufgeführt. Die eingeschlossenen Publikationen können IRs von Amputationen nach mehreren Zählweisen berichten, sodass diese in den Folgekapiteln mehrfach berichtet werden.

**Tabelle 2: Übersicht eingeschlossener Publikationen in alphabetischer Reihenfolge**

Autor, Jahr, Land	Studiencharakteristik (Zeitraum, Design, Population)	Diabetesstatus/-prävalenz, Anzahl Personen mit Diabetes	Datenquellen für Diabetesprävalenz und LEA	Zählweise von LEA	Definition von LEA nach Anatomie	Ursache	Schätzer (IR, RR)	Zeitlicher Trend
Almaraz et al. 2012, Spanien (Almaraz et al., 2012)	1998-2006, retrospektiv, Einwohner von Andalusien $\geq 30$ Jahre, 2006: n=7.975.672	Prävalenter DM, bekannter DM, keine Stratifizierung nach DM-Typ, 1998 n=233.230; 2006: n= 281.632	DM: <i>The DECODE-Study Group</i> , europäische Kohortenstudie mit alters- und geschlechterspezifischen Prävalenzraten (Ref.20) LEA: Medizinische Datenbank ( <i>CMBD (Conjunto minimo Basico de Datos)</i> )	Hospitalisierung (höchste LEA)	Jegliche, Major: durch und proximal des Sprunggelenks, Minor	Nicht-traumatisch, nicht-tumorös	Altersadjustierte IR und RR	IR, RR
Aragón-Sánchez et al. 2009, Spanien (Aragon-Sanchez et al., 2009)	2001-2002, retrospektiv, Bevölkerung der Kanareninsel Gran Canaria $\geq 20$ Jahre, n=248.771	Prävalenter DM (Prävalenz 13,2%), bekannter DM, keine Stratifizierung nach DM-Typ, n= 32.837	DM: Studie Boronat et al. 2006 (Ref.3) LEA: Krankenhausentlassdaten (Zentrales Inselkrankenhaus), Daten des kanarischen Gesundheitsdienstes	Alle LEA	Jegliche, Major: durch und proximal des Sprunggelenks	Nicht-traumatisch, nicht-tumorös	Rohe IR und RR	NA
Buckley et al. 2012, Irland	2005-2009, retrospektiv, nationale Population $\geq 20$ Jahre 2005: n=	Prävalenter DM, bekannter DM; Prävalenz von 2007 nach	DM: <i>Institut Public Health, Irland (IPH)</i> LEA: Krankenhausentlassdaten	Hospitalisierung	Jegliche, Major: durch und proximal des	Nicht-traumatisch	Altersadjustierte IR und	IR, RR

Autor, Jahr, Land	Studiencharakteristik (Zeitraum, Design, Population)	Diabetesstatus/-prävalenz, Anzahl Personen mit Diabetes	Datenquellen für Diabetesprävalenz und LEA	Zählweise von LEA	Definition von LEA nach Anatomie	Ursache	Schätzer (IR, RR)	Zeitlicher Trend
(Buckley et al., 2012)	2.987.595 2009: n=3.242.920	Altersgruppen: 20-29J.: 0,6%; 30-59J.: 3%; ≥60J.: 13,2%; 2005: n=137.554; 2009: n=151.698	( <i>Hospital In-Patient Enquiry HIPE</i> )		Sprunggelenks, Minor		altersadjustierte RR	
Calle-Pascual et al. 2001, Spanien (Calle-Pascual et al., 2001)	1989-1993, 1994-1996, 1997-1999, retrospektiv, Einwohner einer Region in Umgebung von Madrid; 1991: n=569.307	Prävalenter DM, keine Stratifizierung nach DM-Typ, auch unbekannter DM, n=37.932	DM: Lejona-Studie (Ref.6) LEA: Krankenhausentlassdaten, OP-Codes	Eine LEA (erste), alle LEA	Major: durch und proximal der Tarsometatarsalgelenke (GLEAS-Protokoll), Minor	Nicht-traumatisch	Rohe und altersadjustierte IR	IR
Canavan et al. 2008, Vereinigtes Königreich (UK) (Canavan et al., 2008)	1995-2000, retrospektiv, Einwohner der South Tees – Region; 2001: n=273.987	Prävalenter DM, keine Stratifizierung nach DM-Typ	DM: Diabetes Register LEA: OP-Codes; Krankenhausentlassdaten; Daten der Amputationsstumpf-Versorgungszentren	Eine LEA (erste), alle LEA	Jegliche, Major: durch und proximal der Tarsometatarsalgelenke (GLEAS-Protokoll), Minor	Nicht-traumatisch	Altersadjustierte IR und RR	IR, RR
Chen et al. 2006, Taiwan (Chen et al., 2006)	1997-2002, prospektiv, registerbasierte nationale Fall-Kontroll-Studie, geschlossene Population	Prävalenter DM, bekannter DM, keine Stratifizierung nach DM-Typ; DM: n=500.868; NDM: n=500.248	DM: ambulante und stationäre medizinische Daten ( <i>National Health Insurance, NHI</i> ) LEA: stationäre Daten (OP-Codes, Diagnosen)	Eine LEA (erste)	Jegliche	Nicht-traumatisch	Rohe IR, RR <sup>†</sup>	NA

<b>Autor, Jahr, Land</b>	<b>Studiencharakteristik (Zeitraum, Design, Population)</b>	<b>Diabetesstatus/-prävalenz, Anzahl Personen mit Diabetes</b>	<b>Datenquellen für Diabetesprävalenz und LEA</b>	<b>Zählweise von LEA</b>	<b>Definition von LEA nach Anatomie</b>	<b>Ursache</b>	<b>Schätzer (IR, RR)</b>	<b>Zeitlicher Trend</b>
Cook et al. 2014, USA (Cook et al., 2014)	2004 (geschätzt über drei Jahre 2002-2004), retrospektiv, Massachusetts (MA) Bevölkerung >18J.: n=4.939.830	Prävalenter DM (Prävalenz 5,8%), bekannter DM, keine Stratifizierung nach DM-Typ, 2000: n=281.244	DM: MA Institut Public Health, Gesundheitserhebung des Zentrums für Krankheitskontrolle und Prävention ( <i>Centers for Disease Control and Prevention's Behavior Risk Factor Surveillance System</i> ) LEA: Krankenhausentlassdaten	Hospitalisierung	Jegliche	Nicht-traumatisch	Altersadjustierte IR	NA
Fortington et al. 2013, Niederlande (Fortington et al., 2013)	1991-1992, 2003-2004, retrospektiv, regional: Provinzen Groningen, Friesland, Drenthe; ca. n=1,7 Mio. Einwohner	Prävalenter DM, bekannter DM, Prävalenzraten von DM-Patienten $\geq$ 45 Jahre (2003 und 2004)	DM: Zentrales Statistikbüro LEA: Krankenhausdaten	Eine LEA (höchste)	Major: proximal des Sprunggelenks	Nicht-traumatisch, nicht-tumorös	Rohe IR, rohe RR	IR
Fosse et al. 2009, Frankreich (Fosse et al., 2009)	2003, retrospektiv, national	Prävalenter DM, bekannter DM, keine Stratifizierung nach DM-Typ, behandelter DM	DM: Kusnik-Joinville (Ref.9) LEA: Krankenhausentlassdaten	Eine LEA (höchste)	Jegliche	Alle, nicht-traumatisch	Rohe, alters- und geschlechtsadjustierte IR, adjustierte RR	NA
Gregg et al. 2014, USA (Gregg et al., 2014)	1990-2010, retrospektiv, US-Bevölkerung $\geq$ 20 Jahre; 1990: 178 Mio.; 2010: 226 Mio.	Prävalenter DM, bekannter DM, keine Stratifizierung nach DM-Typ, 1990:	DM: Nationale Gesundheitserhebung ( <i>National Health Interview Survey, NHIS</i> ) LEA: Nationale Krankenhausentlassdaten-	Hospitalisierung (alle)	Jegliche	Nicht-traumatisch	Altersadjustierte IR und RR	IR, RR

Autor, Jahr, Land	Studiencharakteristik (Zeitraum, Design, Population)	Diabetesstatus/-prävalenz, Anzahl Personen mit Diabetes	Datenquellen für Diabetesprävalenz und LEA	Zählweise von LEA	Definition von LEA nach Anatomie	Ursache	Schätzer (IR, RR)	Zeitlicher Trend
		n=6.536.163; 2010: n=20.676.427	Erhebung ( <i>National Hospital Discharge Survey, NHDS</i> )					
Gujral et al. 1993, Vereinigtes Königreich (England) (Gujral et al., 1993)	1980-1985, retrospektiv, Bevölkerung von Leicestershire n=850.000	Prävalenter DM, bekannter DM, keine Stratifizierung nach DM-Typ	DM: Studien von Samanta (Ref.1, 11) LEA: Krankenhausentlassdaten der Krankenhausaktivitätsanalyse ( <i>Hospital Activity Analysis</i> )	Eine LEA (erste)	Jegliche	Nicht-traumatisch, nicht-tumorös	Alters- und geschlechtsadjustierte IR, adjustierte RR	NA
Holman et al. 2012, Vereinigtes Königreich (England) (Holman et al., 2012)	2007-2010, retrospektiv	Prävalenter DM, bekannter DM, keine Stratifizierung nach DM-Typ	DM: ambulante Daten der niedergelassenen Ärzte ( <i>Quality Outcome Framework, QOF</i> ) für jede Versorgungsregion ( <i>Primary Care Trust, PCA</i> ) LEA: Krankenhausdaten des nationalen Gesundheitsdienstes ( <i>National Health Service, NHS</i> )	Hospitalisierung (eine pro Aufenthalt)	Jegliche, Major: proximal des Sprunggelenks, Minor	Alle	Rohe IR und RR	NA
Humphrey et al. 1994, USA (Humphrey et al., 1994)	Basisuntersuchung 1945-1979, Ende des Nachuntersuchung 1985, Kohorte aus Rochester (Minnesota)	Prävalenter DM, insulinabhängiger und nicht-insulinabhängiger DM (IDDM und NIDDM), alle DM: n=2.015; NIDDM: n=1.826;	DM: Rochester Epidemiologie Projekt (Kohorte) LEA: medizinische Daten (ambulant und stationär)	Eine LEA (erste), alle LEA	Jegliche	Alle	Rohe, alters- und geschlechtsadjustierte IR und RR	NA

Autor, Jahr, Land	Studiencharakteristik (Zeitraum, Design, Population)	Diabetesstatus/-prävalenz, Anzahl Personen mit Diabetes	Datenquellen für Diabetesprävalenz und LEA	Zählweise von LEA	Definition von LEA nach Anatomie	Ursache	Schätzer (IR, RR)	Zeitlicher Trend
		IDDM: n=137; sekundärer DM: n=52						
Humphrey et al. 1996, Nauru (Australien) (Humphrey et al., 1996)	Basisuntersuchung 1982; Nachuntersuchung 1987 und 1994, Kohorte: Nauruaner $\geq 25$ Jahre: n=1.564; national	Prävalenter DM, bekannter DM, nicht-insulinabhängiger DM (NIDDM): n=375	DM: Erhebungs-Daten (Ref.5-8) LEA: Krankenhausdaten (OP-Codes), Sozialbüro-Daten ( <i>Welfare Office</i> )	Eine LEA (erste)	Jegliche	Nicht-traumatisch	Rohe IR	IR
Icks et al. 2009, Deutschland (Icks et al., 2009)	2005-2007, retrospektiv, Krankenkassenkollektiv n=1.580.744	Prävalenter DM, bekannter DM, keine Stratifizierung nach DM-Typ ohne Stratifizierung, n=87.288	DM: Ostdeutsches DM-Register LEA: Krankenhausentlassdaten und OP-Codes (Daten der Gmünder Ersatzkasse, GEK)	Eine LEA (erste)	Jegliche, Major: proximal der Mittelfußgelenke (2007 Consensus of Diabetic Foot, Boulton, 2007)	Nicht traumatisch	Rohe und altersadjustierte IR, alters- und geschlechtsadjustierte RR	NA
Ikonen et al., 2010, Finnland (Ikonen et al., 2010)	1997-2007, retrospektiv, national, Gesamtbevölkerung: n= ca. 5 Mio.	Prävalenter DM, keine Stratifizierung nach DM-Typ für IR-Bestimmung, behandelter Diabetes: insulinabhängiger und -unabhängiger DM (IDDM und NIDDM) grafisch dargestellt;	DM: FinDM II-Datenbank LEA: Krankenhausentlassdaten	Eine LEA (erste)	Major: durch und proximal des Sprunggelenks	Alle	Alters- und geschlechtsadjustierte IR, altersadjustierte RR	IR, RR

Autor, Jahr, Land	Studiencharakteristik (Zeitraum, Design, Population)	Diabetesstatus/-prävalenz, Anzahl Personen mit Diabetes	Datenquellen für Diabetesprävalenz und LEA	Zählweise von LEA	Definition von LEA nach Anatomie	Ursache	Schätzer (IR, RR)	Zeitlicher Trend
		insgesamt n=398.317; IDDM n=50.027; NIDDM n=346.290						
Johannesson et al. 2009, Schweden (Johannesson et al., 2009)	1997-2006, retrospektiv, $\geq 45$ Jahre: n=76.322; gesamte Region: n= ca. 170.000	Prävalenter DM (ca. 9%), bekannter DM, keine Stratifizierung nach DM-Typ, n=6.841	DM: Prävalenz von Östergötland (Studie von Wirehn et al., Ref.12) LEA: Krankenhausdaten, nationale Statistik-Datenbank	Eine LEA (erste)	Major: durch und proximal der Tarsometatarsalgele nke	Nicht-traumatisch, nicht-tumorös	Rohe IR, Rohe RR	NA
Kennon et al. 2012, Vereinigtes Königreich (Schottland) (Kennon et al., 2012)	2004-2008, retrospektiv, nationale Kohortenstudie	Prävalenter DM (2004: 3,6%; 2008: 4%), bekannter DM, keine Stratifizierung nach DM-Typ; 2004: n=183.311; 2008: n=206.818	DM: Nationales Diabetes Register ( <i>SCI-DC</i> ) LEA: Schottische Morbiditätserfassung ( <i>Scottish Morbidity Record</i> )	Eine LEA (höchste)	Jegliche, Major: durch und proximal des Sprunggelenks, Minor	Nicht-traumatisch, nicht-tumorös	Rohe IR	IR
Larsson et al. 1995, Schweden (Larsson et al., 1995)	1982-1993, retrospektiv, Regionen Lund und Orup, Einwohner: 1982: n=199.290; 1993: n=224.126	Prävalenter DM (2,4%), bekannter DM, keine Stratifizierung nach DM-Typ, behandelter DM	DM: Schwedische Prävalenz (Studie von Östman et al., Ref.16) LEA: Krankenhausdaten	Alle LEA	Jegliche, Major: proximal des Sprunggelenks	Nicht-traumatisch, nicht-tumorös	Rohe IR	IR

Autor, Jahr, Land	Studiencharakteristik (Zeitraum, Design, Population)	Diabetesstatus/-prävalenz, Anzahl Personen mit Diabetes	Datenquellen für Diabetesprävalenz und LEA	Zählweise von LEA	Definition von LEA nach Anatomie	Ursache	Schätzer (IR, RR)	Zeitlicher Trend
Lavery et al. 1996, USA (Lavery et al., 1996)	1991, retrospektiv, Einwohner von Kalifornien	Prävalenter DM, bekannter DM, keine Stratifizierung nach DM-Typ	DM: nationale und hispanische Gesundheits- und Ernährungsuntersuchungen LEA: Büro für landesweite Planung und Entwicklung	Hospitalisierung (höchste)	Jegliche	Nicht-traumatisch	Altersadjustierte IR und RR	NA
Lee et al. 1993, USA (Lee et al., 1993)	Basisuntersuchung 1972-1980, Nachuntersuchung 1987-1991, prospektive Kohorte, Oklahoma Indianer	Prävalenter DM, nicht-insulinabhängiger DM (NIDDM), n=875	DM: Untersuchungen nach Lee et al. (Ref.5 und 6) LEA: Untersuchungs- und Interview-Daten	Eine LEA (erste)	Jegliche	Alle	Rohe IR	NA
Lombardo et al. 2014, Italien (Lombardo et al., 2014)	2001-2010, retrospektiv, national	Prävalenter DM, bekannter DM; 2012: n= ca. 3 Mio.	DM: Nationales italienisches Statistikbüro LEA: Krankenhausentlassdaten	Eine LEA (höchste), Hospitalisierung	Jegliche, Major: proximal des Sprunggelenks, Minor	Nicht-traumatisch, nicht-tumorös	Rohe, alters- und geschlechtsadjustierte IR, adjustierte RR	IR, RR
Morris et al. 1998, Vereinigtes Königreich (Schottland) (Morris et al., 1998)	1993-1994, retrospektiv, Einwohner von Tayside, n=364.880	Prävalenter DM (1993-1994 gesamt 1,94%, IDDM 0,21%, NIDDM 1,73%, bekannter DM, keine Stratifizierung nach DM-Typ, n=7.079	DM: regionale medizinische Daten ( <i>DARTS/Medicines Monitoring Unit, MEMO Collaboration</i> ), Allgemeinarztdaten (GP-Daten) LEA: schottische Morbiditätserfassung ( <i>Scottish Morbidity Record 1, SMRI</i> ), Krankenhausentlassdaten (MEMO), Daten des	Eine LEA (erste)	Jegliche, Major: durch und proximal des Sprunggelenks, Minor	Nicht-traumatisch, nicht-tumorös	Rohe, alters- und geschlechtsadjustierte IR und RR	NA

Autor, Jahr, Land	Studiencharakteristik (Zeitraum, Design, Population)	Diabetesstatus/-prävalenz, Anzahl Personen mit Diabetes	Datenquellen für Diabetesprävalenz und LEA	Zählweise von LEA	Definition von LEA nach Anatomie	Ursache	Schätzer (IR, RR)	Zeitlicher Trend
			Dundee Amputationsstumpf-Versorgungszentrums					
Sambamoorthi et al. 2006, USA (Sambamoorthi et al., 2006)	2000, retrospektiv, US-Veteranen mit DM (98% Männer) ≥18 Jahre	Prävalenter DM, bekannter DM, keine Stratifizierung nach DM-Typ, n=364.895	DM: Veteranen Gesundheitsverwaltung ( <i>Veteran Health Administration, VHA</i> ), Diabetes Epidemiologie Kohorte (depic) LEA: stationäre und ambulante <i>Medicare</i> -Daten	Eine LEA (erste), alle LEA	Jegliche	Nicht-traumatisch	Rohe IR	NA
Schofield et al. 2009, Vereinigtes Königreich (Schottland) (Schofield et al., 2009)	2000-2006, retrospektiv, Kohorte aus Tayside, 2000: n=390.430; 2006: n=391.639	Prävalenter DM (Anstieg Prävalenz von 2,4% auf 3,8% im Studienzeitraum), bekannter DM, keine Stratifizierung nach DM-Typ, 2000: n=9.307; 2006: n=14.874	DM: <i>Diabetes Collaboration (SCI-DC)</i> Diabetes Register (Medizinische Daten, Morbiditäten, ID) LEA: schottische Morbiditätserfassung ( <i>Scottish Morbidity Record 1, SMRI</i> ), Daten des Dundee Amputationsstumpf-Versorgungszentrums, Allgemeinarztdaten, NHS Tayside Zentrum für Medizininformatik	Hospitalisierung (höchste LEA)	Major: durch und proximal des Sprunggelenks	Nicht-traumatisch, nicht-tumorös	Alters- und geschlechtsadjustierte IR und nach Diabetesdauer adjustiert	IR

Autor, Jahr, Land	Studiencharakteristik (Zeitraum, Design, Population)	Diabetesstatus/-prävalenz, Anzahl Personen mit Diabetes	Datenquellen für Diabetesprävalenz und LEA	Zählweise von LEA	Definition von LEA nach Anatomie	Ursache	Schätzer (IR, RR)	Zeitlicher Trend
Siitonen et al. 1993, Finnland (Siitonen et al., 1993)	1978-1984, retrospektiv, Einwohner der Provinz Kuopio, 1978: n=253.157	Prävalenter DM, bekannter DM, keine Stratifizierung nach DM-Typ, n=7.636	DM: Register medikamentös behandelter Patienten ( <i>Social Insurance Institution</i> ); diätetische behandelte Patienten aus Studie von Laakso (Ref.8) LEA: Krankenhausdaten (alle fünf regionalen Krankenhäuser)	Eine LEA (erste)	Jegliche	Nicht-traumatisch, nicht-tumorös, nicht-frostbedingt, bezogen auf PAVK	Rohe und altersadjustierte IR und RR	NA
Trautner et al. 2001, Deutschland (Trautner et al., 2001)	1990-1991, 1994-1998, retrospektiv, Einwohner von Leverkusen, 1990: n=160.684	Prävalenter DM, bekannter DM, keine Stratifizierung nach DM-Typ	DM: ostdeutsches DM-Register LEA: Krankenhausdaten, OP-Codes	Eine LEA (erste)	Jegliche, Major: proximal des Sprunggelenks	Nicht-traumatisch	Alters- und geschlechtsadjustierte IR und RR	IR
Trautner et al. 2007, Deutschland (Trautner et al., 2007)	1990-1991, 1994-2005, retrospektiv, Einwohner von Leverkusen, 1990: n=160.684	Prävalenter DM, bekannter DM, keine Stratifizierung nach DM-Typ	DM: ostdeutsches DM-Register, LEA: Krankenhausdaten, OP-Codes	Eine LEA (erste)	Jegliche, Major: proximal des Sprunggelenks	Nicht-traumatisch	Alters- und geschlechtsadjustierte IR und RR	IR
Tseng et al. 2011, USA (Tseng et al., 2011)	2000-2004, retrospektiv, Veteranen mit DM (98% Männer) $\geq 18$ Jahre	Prävalenter DM, bekannter DM, keine Stratifizierung nach DM-Typ, 2000: n=405.580; 2004: n=739.377	DM: Veteranen Gesundheitsverwaltung ( <i>Veteran Health Administration, VHA</i> ), Diabetes Epidemiologie Kohorte (Miller et al., Ref.17) LEA: stationäre Medicare-Daten	Eine LEA (erste)	Jegliche, Major: proximal des Sprunggelenks Minor	Nicht-traumatisch	Alters- und geschlechtsadjustierte IR	IR

<b>Autor, Jahr, Land</b>	<b>Studiencharakteristik (Zeitraum, Design, Population)</b>	<b>Diabetesstatus/-prävalenz, Anzahl Personen mit Diabetes</b>	<b>Datenquellen für Diabetesprävalenz und LEA</b>	<b>Zählweise von LEA</b>	<b>Definition von LEA nach Anatomie</b>	<b>Ursache</b>	<b>Schätzer (IR, RR)</b>	<b>Zeitlicher Trend</b>
Valway et al. 1993, USA (Valway et al., 1993)	1982-1987, Querschnittsstudie, Indianische Ethnie, vier Regionen	Prävalenter DM, bekannter DM, keine Stratifizierung nach DM-Typ	DM: Daten <i>U.S. Public Health Service</i> (Ref.14) LEA: Indianischer Gesundheitsdienst ( <i>Indian Health Service IHS</i> )	Eine LEA (erste), Hospitalisierung	Jegliche	Nicht-traumatisch	Altersadjustierte IR	NA
Vamos et al. 2010, Vereinigtes Königreich (UK) (Vamos et al., 2010)	2004-2008, retrospektiv, Bevölkerung >16 Jahre	Prävalenter DM, bekannter DM, keine Stratifizierung nach DM-Typ	DM: Qualitätsmanagement und Analyse System (QMAS), <i>Royal College</i> der Pädiatrie, Gesundheitserhebung England 2006 LEA: Krankenhausdaten ( <i>Hospital Episodes Statistics, HES</i> )	Hospitalisierung	Jegliche, Major: durch und proximal des Sprunggelenks, Minor	Nicht-traumatisch	Rohe IR und RR	IR, RR
Van Houtum et al. 1996, Niederlande (Titel: <i>Regional variation...</i> ) (van Houtum und Lavery, 1996b)	1991-1992, retrospektiv, national	Prävalenter DM, bekannter DM, keine Stratifizierung nach DM-Typ	DM: Nationales medizinisches Register, Zentrales Statistikbüro LEA: Gesundheitsdaten	Hospitalisierung (höchste LEA)	Jegliche	Nicht-traumatisch	Altersadjustierte IR und RR	NA
Van Houtum et al. 1996, Niederlande (Titel: <i>The impact of diabetes...</i> )	1992, retrospektiv, national	Prävalenter DM, bekannter DM, keine Stratifizierung nach DM-Typ	DM: zentrales Statistik Büro (Niederlande) LEA: Gesundheitsdaten des nationalen medizinischen Registers	Hospitalisierung (höchste LEA)	Jegliche	Nicht-traumatisch	Altersadjustierte IR und RR	NA

<b>Autor, Jahr, Land</b>	<b>Studiencharakteristik (Zeitraum, Design, Population)</b>	<b>Diabetesstatus/-prävalenz, Anzahl Personen mit Diabetes</b>	<b>Datenquellen für Diabetesprävalenz und LEA</b>	<b>Zählweise von LEA</b>	<b>Definition von LEA nach Anatomie</b>	<b>Ursache</b>	<b>Schätzer (IR, RR)</b>	<b>Zeitlicher Trend</b>
(van Houtum et al., 1996)								
Van Houtum et al. 1996, Niederlande und USA (Kalifornien) (Titel: <i>Outcomes associated...</i> ) (van Houtum und Lavery, 1996a)	1991, retrospektiv, national: Niederlande, regional: Kalifornien (USA), keine Einrichtungen von Veteranen und Militärangehörigen	Prävalenter DM, bekannter DM, keine Stratifizierung nach DM-Typ	DM: zentrales Statistik Büro (Niederlande), nationale Gesundheits- und Ernährungsuntersuchung (Kalifornien) LEA: Gesundheitsdaten (Niederlande), Büro für landesweite Planung und Entwicklung (Kalifornien)	Hospitalisierung (höchste LEA)	Jegliche	Nicht-traumatisch	Altersadjustierte IR und RR	NA
Van Houtum et al. 1997, USA (van Houtum und Lavery, 1997)	1993, retrospektiv, sechs Metropolregionen mit n=1.403.593 Einwohnern	Prävalenter DM, keine Stratifizierung nach DM-Typ, Sondergruppe bekannter inklusive unbekannter DM: n= 1.403.593; diagnostizierter DM: n=87.780 (Prävalenz 6,3%); diagnostizierter und undiagnostizierter DM (DUC):	DM: Nationale Studien (Flegal et al., Ref.15 und Hadden et al., Ref.16) LEA: Krankenhausdaten	Eine LEA (erste, eine), Hospitalisierung, Alle LEA	Jegliche	Alle	Altersadjustierte IR	NA

Autor, Jahr, Land	Studiencharakteristik (Zeitraum, Design, Population)	Diabetesstatus/-prävalenz, Anzahl Personen mit Diabetes	Datenquellen für Diabetesprävalenz und LEA	Zählweise von LEA	Definition von LEA nach Anatomie	Ursache	Schätzer (IR, RR)	Zeitlicher Trend
		n=147.496 (Prävalenz 10,5%)						
Van Houtum et al. 2004, Niederlande (van Houtum et al., 2004)	1991-2000, retrospektiv, national	Prävalenter DM, bekannter DM, keine Stratifizierung nach DM-Typ, DM in Niederlande: 1991: n=307.000; 2000: n=462.000	DM: Studie von Van de Lisdonk et al. 2003 (Ref.21), Nationales Statistik Büro LEA: Niederländisches medizinisches Register	Hospitalisierung	Jegliche	Alle	Alters- und geschlechtsadjustiert IR	IR
Venermo et al. 2013, Finnland (Venermo et al., 2013)	1993-2007, retrospektiv, national	Prävalenter DM, behandelte/hospitalisierter DM, 1993: n=130.244, 2007: n=247.388	DM: FinDM II-Datenbank und Nationale Gesundheitsversicherungsregister LEA: Krankenhausdaten	Eine LEA (erste)	Major: proximal des Sprunggelenks	Nicht-traumatisch, nicht-tumorös	Rohe IR	IR
Wrobel et al. 2001, USA (Wrobel et al., 2001)	1996-1997, retrospektiv, Medicare Bevölkerung ≥65 Jahre, 1996: n= 56.453.929	Prävalenter DM, bekannter DM, keine Stratifizierung nach DM-Typ, 1996: n=6.037.804	DM: <i>Medicare</i> Denominator Datei (HISKEW) für 1995 und 1996 (HEDIS 3.0), LEA: Krankenhausentlassdaten ( <i>MEDPAR file</i> ) 1996 und 1997	Hospitalisierung	Major: proximal des Sprunggelenks	Nicht-traumatisch	Alters- und geschlechtsadjustierte IR und RR	NA

LEA: *Lower extremity amputation* = Amputation der unteren Extremität, DM: Diabetes mellitus, IDDM: *insulin-dependent diabetes mellitus* = insulinabhängiger Diabetes mellitus, NIDDM: *non-insulin-dependent diabetes mellitus* = nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus, IR: Inzidenzrate, RR: Relatives Risiko, NA: nicht angegeben, GLEAS=*Global Lower Extremity Amputation Study*, †selbstgerechnet

### 5.1.1 Studiendesigns

Von insgesamt 38 eingeschlossenen Studien führten insgesamt 34 Studien ein retrospektives Studiendesign durch, während vier Studien ein prospektives Studiendesign anwendeten (Chen et al., 2006, Humphrey et al., 1996, Humphrey et al., 1994, Lee et al., 1993).

Datenquellen für die DM-Prävalenz der Population unter Risiko für eine Amputation waren Registerdaten, Daten öffentlicher Institute (Statistikbüros, Institute für Public Health), ambulante oder stationäre Daten medizinischer Dienste (Krankenversicherung, niedergelassene Ärzte, Gesundheitseinrichtungen, Ministerien) und Daten externer Studien. Die Studien konnten auch mehrere Datenquellen verwenden (s. Tabelle 3).

**Tabelle 3: Übersicht Datenquellen der DM-Prävalenz der Population unter Risiko**

Datenquellen:	Anzahl Studien
Externe Studien	15
Gesundheitsdaten med. Dienstleister	10
Register und Datenbanken	10
Statistikbüros, Public Health Institute	9

Datenquelle für die Fallzahlen von Amputationen waren Krankenhausdaten, medizinische Datenbanken der Gesundheitsversorgung und Daten weiterer medizinischer Dienstleister (z.B. Versicherungsdaten). Auch Daten der ambulanten Versorgung aus prothetischen Versorgungszentren (Canavan et al., 2008, Morris et al., 1998, Schofield et al., 2009) und Untersuchungs- und Interviewdaten (Lee et al., 1993) lagen vor. Die Studien konnten auch mehrere Datenquellen verwenden (s. Tabelle 4).

**Tabelle 4: Übersicht Datenquellen für die IRs von Amputationen**

Datenquellen:	Anzahl Studien
Krankenhausdaten (stationär, OP-Codes, Entlassungen)	25
Med. Datenbanken, Statistikbüros, Träger der Gesundheitsversorgung (z.B. Medicare)	15
Büro für Planung und Entwicklung	2
Ambulante med. Daten (Amputationsstumpfversorgungszentren, Untersuchungs- und Interviewdaten)	4

Nach Zählweise von Amputationen stratifiziert, erfassten 23 Studien eine Amputation pro Person, 16 Studien mehrere Amputationen pro Person auf Basis von Hospitalisierungen und acht Studien alle Amputationen pro Person (s. Tabelle 2). Zudem berichteten sieben Studien gleichzeitig von verschiedenen Zählweisen (s. Tabelle 2).

Nach anatomischer Amputationshöhe erfassten 31 Studien jegliche Amputationen, 21 Studien Major- und zehn Studien Minor-Amputationen. Zudem berichteten 15 Studien gleichzeitig von verschiedenen Amputationshöhen (s. Tabelle 2).

Nach Ursache von Amputationen erfassten 19 Studien nicht-traumatische Ursachen, zwölf Studien nicht-traumatische, nicht-krebsbedingte Ursachen und sieben Studien alle Ursachen (s. Tabelle 2).

Insgesamt 20 Studien berichteten nach Alter oder Geschlecht adjustierte IRs oder RRs, 9 Studien ausschließlich rohe und 9 Studien sowohl rohe als auch adjustierte epidemiologische Maße. Insgesamt 25 Studien beschrieben das RR für Amputationen zwischen Populationen mit und ohne DM (s. Tabelle 2) .

Den zeitlichen Trend von IRs untersuchten 18 Studien entweder deskriptiv oder anhand statistischer Modelle in Form von multivariaten Regressionsmodellen (s. Tabelle 2).

Insgesamt zwölf Studien nutzten solche statistischen Modelle. Den zeitlichen Trend von RRs untersuchten ferner sieben Studien, davon drei Studien anhand statistischer Modelle (s. Tabelle 2).

### 5.1.2 Länderverteilung

Von den eingeschlossenen 38 Publikationen stammten 11 Studien aus den USA und 26 Studien aus Europa, davon die meisten aus dem Vereinigten Königreich (n=7), gefolgt von den Niederlanden (n=5) (s. Tabelle 5). Eine Studie berichtete aus Kalifornien und den Niederlanden und wurde in Tabelle 5 zweimal gezählt (van Houtum und Lavery, 1996a).

**Tabelle 5: Übersicht der Länderverteilung eingeschlossener Studien**

Land / Kontinent	Anzahl Publikationen (Gesamt n=39)
<b>USA</b>	11
<b>Europa:</b>	26
Vereinigtes Königreich	7
Niederlande	5
Deutschland, Finnland und Spanien	jeweils 3
Schweden	2
Frankreich, Italien, Irland	jeweils 1
<b>Asien:</b> Taiwan	1
<b>Australien</b>	1

### 5.1.3 Studienzeiträume

Die insgesamt 38 eingeschlossenen Studien umfassten eine Zeitspanne von 1945 bis 2010. Davon begannen in 30 Studien die Untersuchungszeiträume zwischen 1990 und 2010 (s. Tabelle 6).

**Tabelle 6: Übersicht der Studienzeiträume**

	<b>Beginn</b>	<b>Endpunkt</b>
1945-1979	3	0
1980-1989	5	4
1990-1999	18	12
2000-2010	12	22

### 5.1.4 Journals

Insgesamt 15 Journals veröffentlichten die eingeschlossenen Studien, insbesondere Diabetes Care veröffentlichte 17 von 38 Publikationen (s. Tabelle 7).

**Tabelle 7: Übersicht der Journals**

<b>Journals</b>	<b>Anzahl Publikationen (n=38)</b>
Diabetes Care	17
Diab Med, Diabetes Res Clin Pract	jeweils 4
PLoS One	2
Prosthet Orthot Int, N Eng J Med, Arch Intern Med, Exp Clin Endocrinol Diabetes, Diabetes, Med Care, J Intern Med, J Diabetes Complications, Diabetologia, J Am Podiatr Med Assoc, BMJ Open	jeweils 1

## 5.2 Qualitätskontrolle der eingeschlossenen Studien

### 5.2.1 Bias-Potenzial

Anhand der nach MORE und SIGN modifizierten, methodischen Checkliste (s. Tabelle 1 in Kapitel 4.5.1), konnten die Studien in den Kategorien Population, Ergebnisse und Berichten der Ergebnisse nach insgesamt 16 Kriterien bewertet werden (SIGN, o.J., Shamliyan, 2013).

Insgesamt wurden 12 Studien aufgrund erhöhten Bias-Potenzials ausgeschlossen

In den ausgeschlossenen Studien gehörten die fehlende detaillierte Definition von Amputationen (n=8 Studien), fehlender inzidenter DM (n=8 Studien) und Mängel beim Berichten von Zeittrends (n=6 Studien) zu den häufigsten Ausschlusskriterien.

Insgesamt 20 Studien erreichten ein „akzeptables“ und 18 Studien ein „hohes“ Niveau.

Auch hier waren die häufigsten Qualitätsmangel der fehlende inzidente DM (n=33) und ein fehlender oder mangelhaft berichteter Zeittrend (n=22).

Die Definitionen von DM und Amputationen sowie deren epidemiologischen Maßzahlen waren jedoch vorhanden, sodass schließlich 38 Studien in die systematische Übersichtsarbeit übernommen werden konnten.

Auf Unterschiede zwischen den Studien, welche das Bias-Risiko bei der Beschreibung der epidemiologischen Maßzahlen erhöhen können, wird nachfolgend im Einleitungstext der jeweiligen Gruppe aufmerksam gemacht.

## 5.3 Eine Amputation pro Person

### 5.3.1 A: Jegliche Amputation

Insgesamt 17 Studien analysierten IRs von jeglichen Amputationen mit Zählung einer Amputation pro Person (s. Tabelle 8). Davon erfassten 14 Studien die erste Amputation pro Person. Drei Studien erfassten die IR mit Zählweise der höchsten erlittenen Amputation (Fosse et al., 2009, Kennon et al., 2012, Lombardo et al., 2014).

#### 1) *Populationen mit DM*

- a) *Rohe IR*: In den Populationen mit DM reichten die rohen IRs von 213 (Kennon et al., 2012) bis 367,28 pro 100.000 PJ (Morris et al., 1998). In speziellen Populationen lagen die IRs weitaus höher: In der indianischen Ethnie reichten die IRs bis 1.800 pro 100.000 PJ (Lee et al., 1993) und bis 708 pro 100.000 PJ in Populationen mit Veteranen (Tseng et al., 2011).
- b) *Adjustierte IR*: Die nach Alter und Geschlecht adjustierten IRs reichten von 78 (Trautner et al., 2007) bis 455 pro 100.000 PJ (Trautner et al., 2001).
- c) *Zeittrend*: Drei Studien (Kennon et al., 2012, Trautner et al., 2007, Tseng et al., 2011) berichteten in der Population mit DM über eine signifikante Reduktion der IRs. Eine Studie berichtete eine relative Risikoreduktion im Zeittrend-Modell von ca. 2 % pro Kalenderjahr (Trautner et al., 2007).  
Bei den anderen Studien reichten die Reduktionen innerhalb von fünf Jahren deskriptiv von 29,8 % (Kennon et al., 2012) bis 34,3 % (Tseng et al., 2011).  
Zwei weitere Studien wiesen im Poisson-Modell keinen Zeittrend nach (Lombardo et al., 2014, Trautner et al., 2001).

#### 2) *Populationen ohne DM*

- a) *Rohe IR*: In den Populationen ohne DM reichten die rohen IRs von 8,4 (Lombardo et al., 2014) bis 19,56 pro 100.000 PJ (Morris et al., 1998).
- b) *Adjustierte IR*: Die adjustierten IRs reichten von 2 (Trautner et al., 2001) bis 20,1 pro 100.000 PJ (Morris et al., 1998). Zwei Studien stellten im Zeittrend-Modell in Populationen ohne DM keinen signifikanten Zeittrend fest (Trautner et al., 2007, Trautner et al., 2001).

**Tabelle 8: Inzidenzraten (IRs) pro 100.000 Personenjahre: Eine Amputation (LEA) pro Person, jegliche LEA, in Populationen mit und ohne Diabetes mellitus**

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl LEA, Durchschnittsalter (DA), Diabetesdauer (DD)	IR: roh/adjustiert	IR: gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR: stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Ethnie pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI)
Chen et al. 2006, Taiwan (Chen et al., 2006)	DM	n=10.266, davon: Männer: n=4.972; Frauen: n= 4.471; <b>DA:</b> 59,71±12,52J.	Roh (national)	NA	<b>Männer:</b> gesamt 410,3 (389,9-421,7); <35J.: 86,8 (58,1-115,6); 35-44J.: 169,6 (147,8-191,4); 45-54J.: 283,1 (262,5-303,7); 55-64J.: 460,5 (437,4-483,5); 65-74J.: 526,9 (502,9-551,0); 75-84J.: 635,7 (583,7-687,7); >84J.: 585,2 (372,2-798,2) <b>Frauen:</b> gesamt 317,0 (307,0-326,3); <35J.: 71,0 (46,0-96,0); 35-44J.: 137,0 (115,0-159,1); 45-54J.: 185,5 (169,4-201,6); 55-64J.: 282,3 (266,9-297,7); 65-74J.: 436,6 (416,1-457,1); 75-84J.: 587,9 (544,2-631,5); >84J.: 644,5 (462,2-826,9)	NA
	NDM	n=823, davon: Männer: n=485; Frauen: n=338; <b>DA:</b> 59,61±12,64J.	Roh (national)	NA	<b>Männer:</b> gesamt 44,4 (40,5-48,4); <35J.: 0; 35-44J.: 11,2 (5,1-17,3); 45-54J.: 15,6 (10,4-20,8); 55-64J.: 36,6 (29,6-43,7); 65-74J.: 64,3 (55,8-72,8); 75-84J.: 121,8 (98,9-144,6); >84J.: 62,3 (-8,2-132,8);	NA

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl LEA, Durchschnittsalter (DA), Diabetesdauer (DD)	IR: roh/adjustiert	IR: gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR: stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Ethnie pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI)
					<b>Frauen:</b> gesamt 26,9 (24-29,8); <35J.: 3,2 (-3,1-9,4); 35-44J.: 6,5 (1,3-11,8); 45-54J.: 6,4 (3,2-9,6); 55-64J.: 18,5 (14,3-22,7); 65-74J.: 35,0 (29,0-40,9); 75-84J.: 85,7 (68,8-102,6); >84J.: 149,6 (61,2-238,0)	
Fosse et al. 2009, Frankreich (Fosse et al., 2009)	DM	n=7.955; <b>DA:</b> 70±11J.	Roh	378 (mit traumatisch); 349 (nicht-traumatisch)	NA	NA
			Alters- und geschlechtsadjustiert (Französische Bevölkerung 2003)	158 (mit traumatisch); 147 (nicht-traumatisch)	NA	NA
	NDM	n=7.398; <b>DA:</b> 69±20J.	Roh	Ähnliche IR wie adjustierte IR	NA	NA
			Alters- und geschlechtsadjustiert (Französische Bevölkerung 2003)	13,4 (mit traumatisch); 11,4 (nicht-traumatisch)	NA	NA
Gujral et al. 1993, Vereinigtes Königreich	DM	n=269; n=3 (Asiaten)	Alters- und geschlechtsadjustiert	NA	<b>Kaukasische Ethnie:</b> <b>gesamt:</b> 142 (126-159); <b>Männer:</b> 175 (151-204); 0-44J.: 25 (10-61);	NA

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl LEA, Durchschnittsalter (DA), Diabetesdauer (DD)	IR: roh/adjustiert	IR: gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR: stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Ethnie pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI)
(England) (Gujral et al., 1993)			(bekannte DM- Bevölkerung 1981)		45-64J.: 85 (63-116); ≥65J.: 411 (345-489); <b>Frauen:</b> 108 (89-128); 0-44J.: 0; 45-64J.: 47 (31-71); ≥65J.: 272 (219-337); <b>Asiatische Ethnie:</b> <b>gesamt:</b> 34 (11-107); <b>Männer:</b> 68 (55-214); 0-44J.: 0; 45-64J.: 109 (34-345); ≥65J.: 0; <b>Frauen:</b> 0 (alle Altersgruppen)	
	NDM	NA		NA	<b>Kaukasische Ethnie:</b> <b>gesamt:</b> 15 (14-16); <b>Männer:</b> gesamt 17 (15-19); 0-44J.: 5 (4-6); 45-64J.: 26 (22-32); ≥65J.: 62 (54-72); <b>Frauen:</b> gesamt 13 (12-15); 0-44J.: 3 (2-4); 45-64J.: 14 (11-18); ≥65J.: 62 (54-71); <b>Asiatische Ethnie:</b> <b>gesamt:</b> 4 (2-6); <b>Männer:</b> gesamt 5 (3-10); 0-44J.: 3 (1-7); 45-64J.: 9 (2-36); ≥65J.: 78 (29-215);	NA

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl LEA, Durchschnittsalter (DA), Diabetesdauer (DD)	IR: roh/adjustiert	IR: gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR: stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Ethnie pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI)
					<b>Frauen:</b> gesamt 2 (1-4); 0-44J.: 3 (1-7); 45-64J.: 0; ≥65J.: 0	
Humphrey et al. 1994, USA (Humphrey et al., 1994)	DM	n=52 (NIDDM); n=4 (IDDM); n=1 (sek.DM)	Roh	<b>DM gesamt:</b> 271 (205-351); <b>NIDDM:</b> 276 (206-362); <b>IDDM:</b> 226 (62-580); <b>sek.DM:</b> 212 (5-1178)	NA	NA
			Alters- und geschlechtsadjustiert (USA Kaukasische Ethnie 1980)	<b>DM gesamt:</b> 127 (61-194); <b>NIDDM:</b> 121 (37-204); <b>IDDM:</b> 277 (0-555); <b>sek.DM:</b> 46 (0-135)	NA	
Humphrey et al. 1996, Nauru (Australien) (Humphrey et al., 1996)	DM	n=30; Amputierte DM: <b>DA:</b> 45,9J.; <b>DD:</b> 7,2J.	Roh (national)	<b>National:</b> 760; Kohorte: 810	<b>National:</b> <b>Gesamt:</b> 25-44J.: 567; 45-64J.: 980; >65J.: 803; <b>Männer:</b> gesamt 869; 25-44J.: 648;	Vergleich Zeit nach 1992 mit 1990-1992: Reduktion; Inzidenzdichten-Verhältnis 0,446, p=0,047; Vergleich Zeit nach 1992 mit 1982-1992: nicht-signifikante

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl LEA, Durchschnittsalter (DA), Diabetesdauer (DD)	IR: roh/adjustiert	IR: gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR: stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Ethnie pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI)
					45-64J.: 1.110; >65J.: 900; <b>Frauen:</b> gesamt 650; 25-44J.: 491; 45-64J.: 845; >65J.: 680; <b>Kohorte:</b> <b>Gesamt:</b> 25-44J.: 741; 45-64J.: 988; >65J.: 472; <b>Männer:</b> gesamt 1.130; 25-44J.: 1.020; 45-64J.: 1.284; >65J.: 613; <b>Frauen:</b> gesamt 630; 25-44J.: 544; 45-64J.: 750; >65J.: 383	Reduktion, Inzidenzdichten- Verhältnis 0,57, p=0,096
Icks et al. 2009, Deutschland (Icks et al., 2009)	DM	n=652; <b>DA:</b> Männer: 66,6±10,5J.; Frauen: 70,0±12,4J.	Roh	NA	<b>Männer:</b> gesamt 335,2 (306,4- 364,0); 0-39J.: 13,7 (0,0-40,5); 40-49J.: 158 (100,5-215,5); 50-59J.: 268,5 (217,1-319,8); 60-69J.: 349,9 (298,0-401,7); 70-79J.: 474,1 (398,2-549,4); 80+J.: 689,7 (515,2-864,3); <b>Frauen:</b> gesamt 153,1 (127,0- 179,2);	NA

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl LEA, Durchschnittsalter (DA), Diabetesdauer (DD)	IR: roh/adjustiert	IR: gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR: stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Ethnie pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI)
					0-39J.: 0; 40-49J.: 87,8 (27,0-148,6); 50-59J.: 128,6 (76,0-181,1); 60-69J.: 139,5 (91,1-187,8); 70-79J.: 194,3 (131,7-257,0); 80+J.: 321,5 (210,1-432,9)	
			Alters- und geschlechtsadjustiert (deutsche Bevölkerung 2004)	121,2 (108,6- 133,7)	Männer: 176,5 (156,0-196,9); Frauen: 76,9 (61,9-91,8)	NA
	NDM	n=342; <b>DA:</b> Männer: 64,2±14,9J.; Frauen: 67,8±18,2J.	Roh	NA	<b>Männer:</b> gesamt 11,2 (9,8-12,6); 0-39J.: 1,1 (0,4-1,7); 40-49J.: 4,1 (2,3-5,9); 50-59J.: 13,9 (9,7-18,1); 60-69J.: 38,3 (29,5-47,1); 70-79J.: 73,1 (54,1-92,1); 80+J.: 149,5 (96,0-203,0); <b>Frauen:</b> gesamt 6,1 (5,0-7,2); 0-39J.: 0,8 (0,3-1,4); 40-49J.: 1,6 (0,3-2,8); 50-59J.: 4,7 (1,9-7,5); 60-69J.: 17,2 (10,2-24,2); 70-79J.: 54,5 (35,6-73,4); 80+J.: 131,6 (84,5-178,7)	NA
			Alters- und geschlechtsadjustiert	16,4 (14,3-18,5)	Männer: 20,0 (17,0-23,1); Frauen: 13,4 (10,7-16,2)	NA

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl LEA, Durchschnittsalter (DA), Diabetesdauer (DD)	IR: roh/adjustiert	IR: gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR: stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Ethnie pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI)
			(deutsche Bevölkerung 2004)			
Kennon et al. 2012, Vereinigtes Königreich (Schottland) (Kennon et al., 2012)	DM	n=2.382	Roh (national)	Gesamt: 242; 2004: 304 (280-330); 2005: 247 (226-270); 2006: 230 (211-253); 2007: 216 (197-237); 2008: 213 (194-234)	NA	Chi-Square-Test*: 5 Jahres-Zeitraum, signifikante Unterschied von -29,8%, (p<0,001)
Lee et al. 1993, USA (Lee et al., 1993)	DM	n=156; DA: 51,6±10,8J.; DD: 6,6±6,1J.	Roh	1800 (1060-2980)	<b>Männer:</b> 2.610 (1260-5130); <45J.: 2.540; 45-64J.: 2.540; ≥65J.: 3.480; <b>Frauen:</b> 1.350 (600-2840); <45J.: 840; 45-64J.: 1.590; ≥65J.: 1.530; RR Männer/Frauen: 1,93 <sup>†</sup>	NA
Lombardo et al. 2014, Italien (Lombardo et al., 2014)	DM	n=6.823 (mittlere jährliche LEA), insgesamt	Roh	2003: 296,6; 2004: 294,7; 2005: 288,7; 2006: 272,8; 2007: 250,1;	NA	Poisson-Test***: DM und NDM: unverändert mit RR pro Kalenderjahr 0,98 (0,96-1,01), p=0,203

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl LEA, Durchschnittsalter (DA), Diabetesdauer (DD)	IR: roh/adjustiert	IR: gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR: stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Ethnie pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI)	
		n=68.230; DA: 71,1±11,1J.		2008: 250,6; 2009: 253,8; 2010: 247,2			
			Alters- und geschlechtsadjustiert (Italienische Bevölkerung 2001)	2003: 149,8; 2004: 150,8; 2005: 142,3; 2006: 139,8; 2007: 134,3; 2008: 125,4; 2009: 128,3; 2010: 128,7	RR Männer/Frauen: Jegliche: 2,33 (2,03-2,67); Major: 2,10 (1,86-2,38); Minor: 2,56 (2,27-2,88)		
		NDM	n=4816 (mittlere jährliche LEA), insgesamt n=48.157; DA: 73,2±17,9J.	Roh	2003: 8,5; 2004: 8,4; 2005: 8,4; 2006: 8,8; 2007: 8,6; 2008: 8,9; 2009: 8,7; 2010: 8,6		NA
		Alters- und geschlechtsadjustiert (Italienische Bevölkerung 2001)	2003: 9,2; 2004: 9,0; 2005: 8,9; 2006: 9,1; 2007: 8,8; 2008: 9,1; 2009: 8,8; 2010: 8,6	NA			

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl LEA, Durchschnittsalter (DA), Diabetesdauer (DD)	IR: roh/adjustiert	IR: gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR: stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Ethnie pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI)
Morris et al. 1998, Vereinigtes Königreich (Schottland) (Morris et al., 1998)	DM	n=52; <b>DA:</b> gesamt: 70 (34-88) J.; Männer: 68 (34-88) J.; Frauen: 74 (52-87) J.  <b>DD:</b> 6 J.	Roh	367,28	<b>Männer:</b> gesamt 501,63; <40J.: 106,38; 40-59J.: 342,13; 60-79J.: 618,96; ≥80J.: 890,21 <b>Frauen:</b> gesamt 221,17; <40J.: 0; 40-59J.: 69,54; 60-79J.: 266,9; ≥80J.: 405,84	NA
			Alters- und geschlechtsadjustiert (Schottische Bevölkerung 1994)	247,91	Männer: 280,8; Frauen 188,02	
	NDM	n=140; <b>DA:</b> gesamt 71 (14-95) J.; Männer: 68 (14-93) J.; Frauen: 74 (15-95) J.	Roh	19,56	<b>Männer:</b> gesamt 22,32; <40J.: 3,19; 40-59J.: 9,65; 60-79J.: 90,11; ≥80J.: 108,98; <b>Frauen:</b> gesamt 16,94; <40J.: 1,7; 40-59J.: 5,36; 60-79J.: 46,75; ≥80J.: 86,68	
			Alters- und geschlechtsadjustiert (Schottische Bevölkerung 1994)	20,10	Männer: 23,07 Frauen: 17,36	

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl LEA, Durchschnittsalter (DA), Diabetesdauer (DD)	IR: roh/adjustiert	IR: gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR: stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Ethnie pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI)
Sambamoorthi et al. 2006, USA (Sambamoorthi et al., 2006)	DM	Gesamt: n=2.180; Männer: n=2.167; Frauen: n=13	Roh	600	<b>Männer:</b> 610, <b>Frauen:</b> 160; <b>Kaukasische Ethnie:</b> 620; <b>Afroamerikaner:</b> 660; <b>Hispanische Ethnie:</b> 620; <b>Sonstige:</b> 660; <b>unbekannt:</b> 60	NA
Siitonen et al. 1993, Finnland (Siitonen et al., 1993)	DM	n=254; <b>DA:</b> Männer: 67,1±10,0J.; Frauen:73,8±9,1J.; <b>DD:</b> Männer: 13±8,2J.; Frauen:12,0±8,1J.;	Roh	NA	<b>Männer:</b> <24J.: 0; 25-54J.: 157,8; 55-64J.: 478,4; 65-74J.: 730,3; ≥75J.: 1234,6; <b>Frauen:</b> <24J.: 0; 25-54J.: 124,4; 55-64J.: 262,8; 65-74J.: 429,5; ≥75J.: 967,7	NA
			Altersadjustiert (Finnische Bevölkerung >25 J., 1980)	Gesamt IR (DM+NDM): 26,9	<b>Männer:</b> 349,1; <b>Frauen:</b> 239,4;	
	NDM	n=223; <b>DA:</b> Männer: 75,5±20,9J.; Frauen: 78,3±10,7J.	Roh	NA	<b>Männer:</b> <24J.: 0; 25-54J.: 3,1; 55-64J.: 34,9; 65-74J.: 69,7;	NA

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl LEA, Durchschnittsalter (DA), Diabetesdauer (DD)	IR: roh/adjustiert	IR: gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR: stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Ethnie pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI)
					≥75J.: 266,8; <b>Frauen:</b> <24J.: 0; 25-54J.: 1,5; 55-64J.: 4,3; 65-74J.: 25,2; ≥75J.: 188	
Trautner et al. 2001, Deutschland (Trautner et al., 2001)	DM	n=256; <b>DA:</b> gesamt: 71,3±10,8J.; Männer: 68,6±10,6J.; Frauen: 74,5±10,1J.; <b>DD :</b> 16,1±10,3J., median: 15J.; Variation: 0 – 55J.	Alters- und geschlechtsadjustiert (deutsche Bevölkerung)	Gesamter Zeitraum: 230 (150-311); 1990: 224 (136-311); 1991: 143 (75- 210); 1994: 226 (141-312); 1995: 175 (96- 255); 1996: 180 (101-259); 1997: 455 (0-989); 1998: 195 (113- 278)	<b>Männer:</b> 311 (150-472); <b>Frauen:</b> 154 (117-192); RR Männer/Frauen: 2,00 (1,61-2,49)	Poisson-Test*: DM- und NDM-Population zusammen: unverändert bei RR pro Kalenderjahr 0,99 (0,95-1,03), p=0,51

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl LEA, Durchschnittsalter (DA), Diabetesdauer (DD)	IR: roh/adjustiert	IR: gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR: stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Ethnie pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI)
	NDM	n=83		Gesamter Zeitraum: 9 (7-11); 1990: 7 (2-12); 1991: 10 (5-16); 1994: 12 (6-18); 1995: 11 (5-16); 1996: 2 (0-5); 1997: 10 (5-15); 1998: 8 (4-13)	NA	
Trautner et al. 2007, Deutschland (Trautner et al., 2007)	DM	n=501 <b>DA:</b> Männer: 69,0±10,4J.; Frauen: 75,4±10,7J.; <b>DD:</b> 15,1J. (S 10,7J.), Median 14J.; Variation 0 – 61J.	Alters- und geschlechtsadjustiert (deutsche Bevölkerung)	1999: 191 (113-269); 2000: 165 (93-237); 2001: 78 (48-107); 2002: 131 (67-195); 2003: 119 (67-171); 2004: 113 (52-174); 2005: 235 (136-335)	RR Männer/Frauen: 1,990 (1,66- 2,39)	Poisson-Test*: signifikante Reduktion bei RR pro Kalenderjahr 0,976 (0,958-0,996), p=0,0164
	NDM	n=191		1999: 7 (3-10); 2000: 8 (3-13); 2001: 8 (4-13); 2002: 4 (1-7);		NA

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl LEA, Durchschnittsalter (DA), Diabetesdauer (DD)	IR: roh/adjustiert	IR: gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR: stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Ethnie pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI)
				2003: 13 (7-18); 2004: 12 (7-17); 2005: 12 (7-17)		Kalenderjahr 1,022 (0,989-1,056), p=0,1981
Tseng et al. 2011, USA (Tseng et al., 2011)	DM	n=16.029 <sup>†</sup>	IRs nach US-DM-Population von 2000 alters- und geschlechtsadjustiert, daher a.e. als roh mit anderen Studien vergleichbar	2000: 708; 2001: 664; 2002: 598; 2003: 524; 2004: 465	Von 2000 bis 2004: <b>Kaukasische Ethnie:</b> 2000: 701; 2001: 661; 2002: 586; 2003: 518; 2004: 463; <b>Afroamerikanische Ethnie:</b> 2000: 838; 2001: 776; 2002: 747; 2003: 663; 2004: 630; <b>Hispanische Ethnie:</b> 2000: 604; 2001: 628; 2002: 549; 2003: 559; 2004: 516; <b>andere Ethnien:</b> 2000: 727; 2001: 670; 2002: 801; 2003: 616; 2004: 447	<b>Logistische Regression:</b> Reduktion mit OR pro Kalenderjahr von 0,90 (0,90-0,91) ohne Risikoadjustierung, 0,95 (0,94-0,96) mit Risikoadjustierung, <b>Deskriptiv:</b> 5 Jahres-Zeitraum: gesamt: -34,3%; Kaukasische: -34%; Afroamerikanische Ethnie: -24,8%; Hispanische Ethnie: -14,6%; sonstige: -38,5%

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl LEA, Durchschnittsalter (DA), Diabetesdauer (DD)	IR: roh/adjustiert	IR: gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR: stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Ethnie pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI)
Valway et al. 1993, USA (Valway et al., 1993)	DM	n=929	Die IR wurden nach der US-DM-Population von 1980 altersadjustiert, daher a.e. als roh mit den anderen Publikationen zu vergleichen	Tucson 1.712; Phoenix 1.364; Oklahoma 651; Navajo 535	<b>Gesamt:</b> <15J.: 0; 15-44J.: 481; 45-64J.: 859; 65+J.: 1041	Deskriptiv: keine zeitlichen Trends in den Regionen
	NDM	n=162		NA	<b>Gesamt:</b> <15J.: 0; 15-44J.: 3; 45-64J.: 17; 65+J.: 54	
Van Houtum et al. 1997, USA (van Houtum und Lavery, 1997)	DM	Erste LEA: n=548; Eine LEA: n=1.043; <b>DA:</b> 64,8±12,5J.	Altersadjustiert (US-Bevölkerung 1990)	<b>Erste LEA:</b> Diagnostizierter DM: 477 (419-534); Diagnostizierter und undiagnostizierter DM: 280 (248-313); <b>Eine LEA:</b> Diagnostizierter DM: 870 (796-944); Diagnostizierter und undiagnostizierter	<b>Erste LEA:</b> Diagnostizierter DM: Männer: 699 (578-820); Frauen: 334 (277-391); Kaukasische Ethnie: 384 (249-518); Hispanische Ethnie (Mexikaner): 503 (436-570); Afroamerikanische Ethnie: 761 (504-1.017); Diagnostizierter und undiagnostizierter DM: Männer: 368 (313-423); Frauen: 209 (171-246); Kaukasische Ethnie: 238 (146-331); Hispanische Ethnie (Mexikaner): 305 (267-342);	NA

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl LEA, Durchschnittsalter (DA), Diabetesdauer (DD)	IR: roh/adjustiert	IR: gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR: stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Ethnie pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI)
				<b>DM:</b> 512 (470-555)	Afroamerikanische Ethnie: 426 (255-598); <b>Eine LEA:</b> Diagnostizierter DM: Männer: 1.332 (1.174-1.490); Frauen: 566 (494-638); Kaukasische Ethnie: 607 (443-770); Hispanische Ethnie (Mexikaner): 941 (854-1.028); Afroamerikanische Ethnie: 1.466 (1.074-1.858); Diagnostizierter und undiagnostizierter DM: Männer: 711 (639-784); Frauen: 352 (305-400); Kaukasische Ethnie: 372 (260-484); Hispanische Ethnie (Mexikaner): 574 (526-623); Afroamerikanische Ethnie: 880 (584-1.176)	

\*pro 100.000 Personenjahre

LEA: *Lower extremity amputation* = Amputation der unteren Extremität, DM: Diabetes mellitus, NDM: kein Diabetes mellitus, IDDM: *insulin-dependent diabetes mellitus* = insulinabhängiger Diabetes mellitus, NIDDM: *non-insulin-dependent diabetes mellitus* = nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus, DA: Durchschnittliches Alter der Populationen, DD: Durchschnittliche Diabetesdauer der Populationen, J.: Jahr, Lebensjahr, IR: Inzidenzrate, RR: Relatives Risiko, NA: nicht angegeben, \*Modelle der medizinischen Statistik (Regressions- und Hypothesentests), †selbstgerechnet

### 5.3.2 B: Major-Amputation

Insgesamt 13 Studien berichteten von Major-Amputationen mit Zählweise einer Major-Amputation pro Person (s. Tabelle 9). Eine Major-Amputation war anatomisch als durch oder proximal des Sprunggelenks definiert. In weiteren Studien lag die Amputationshöhe der Major-Amputation auf Ebene der Tarsometatarsalgelenke (Johannesson et al., 2009, Canavan et al., 2008, Calle-Pascual et al., 2001) oder proximal der Mittelfußgelenke (Icks et al., 2009).

#### 1) Populationen mit DM

- a) *Rohe IR*: In den Populationen mit DM reichten die rohen IRs von 79,3 (Lombardo et al., 2014) bis 420 pro 100.000 PJ (Venermo et al., 2013).
- b) *Adjustierte IR*: Mit Adjustierung nach Alter und Geschlecht reichten die IRs von 36,1 (Lombardo et al., 2014) bis 200,8 pro 100.000 PJ (Canavan et al., 2008).
- c) *Zeittrend*: Insgesamt zehn Studien untersuchten den Zeittrend der IRs in Populationen mit DM. Davon zeigten acht Studien eine Reduktion der IRs im Zeittrend. Mit geeigneten statistischen Modellen reichten die Reduktionen in vier Studien (Trautner et al., 2007, Venermo et al., 2013, Kennon et al., 2012, Lombardo et al., 2014) von 3 % (Trautner et al., 2007) bis 40,7 % (Kennon et al., 2012). In weiteren drei Studien (Canavan et al., 2008, Ikonen et al., 2010, Tseng et al., 2011) betrug die Reduktionen deskriptiv 36,1 % (Tseng et al., 2011) bis 48,8 % (Ikonen et al., 2010). Aufgeteilt nach Geschlecht reichte die Reduktion deskriptiv bis zu 81,7 % bei Männern (Calle-Pascual et al., 2001). Zwei Studien bestätigten den zeitlichen Trend nicht (Fortington et al., 2013, Trautner et al., 2001).

#### 2) Populationen ohne DM

- a) *Rohe IR*: In den Populationen ohne DM reichten die rohen IRs von 4,2 (Lombardo et al., 2014) bis 12,3 pro 100.000 PJ (Fortington et al., 2013).
- b) *Adjustierte IR*: Mit Adjustierung nach Alter und Geschlecht reichten die IRs von 4,2 (Lombardo et al., 2014) bis 14,48 pro 100.000 PJ (Morris et al., 1998).
- c) *Zeittrend*: Insgesamt sechs Studien untersuchten den Zeittrend von IRs in Populationen ohne DM, welcher jedoch widersprüchlich blieb. Drei Studien (Calle-Pascual et al., 2001, Ikonen et al., 2010, Lombardo et al., 2014) beschrieben eine Reduktion, zwei Studien (Trautner et al., 2007, Trautner et al., 2001) keine Veränderung und eine Studie einen Anstieg (Canavan et al., 2008).

### 5.3.3 C: Minor-Amputation

Insgesamt fünf Studien berichteten über IRs mit Zählweise einer Minor-Amputation pro Person in Populationen mit und ohne DM (s. Tabelle 9). Minor-Amputationen waren als Amputationen distal der Sprunggelenkebene definiert, lediglich eine Studie erfasste Minor-Amputationen als distal der Tarsometatarsalgelenke (Calle-Pascual et al., 2001).

#### 1) *Populationen mit DM*

- a) *Rohe IR*: In den Populationen mit DM reichten die rohen IRs von 90 (Kennon et al., 2012) bis 168,8 pro 100.000 PJ (Lombardo et al., 2014).
- b) *Adjustierte IR*: Mit Adjustierung nach Alter und Geschlecht reichten die IRs von 85,5 (Lombardo et al., 2014) bis 144,18 pro 100.000 PJ (Morris et al., 1998).
- c) *Zeittrend*: Insgesamt vier Studien untersuchten den Zeittrend von IRs von Minor-Amputationen in Populationen mit DM, wobei der Zeittrend jedoch widersprüchlich war. Während zwei Studien deskriptiv eine Reduktion (Calle-Pascual et al., 2001, Tseng et al., 2011) beschrieben, zeigten zwei andere Studien keine Veränderungen in geeigneten statistischen Modellen (Kennon et al., 2012, Lombardo et al., 2014).

#### 2) *Populationen ohne DM*

- a) *Rohe IR*: In den Populationen ohne DM reichten die rohen IRs von 3,2 (Lombardo et al., 2014) bis 8,94 pro 100.000 PJ (Morris et al., 1998).
- b) *Adjustierte IR*: Mit Adjustierung nach Alter und Geschlecht reichten die IRs von 3,4 (Lombardo et al., 2014) bis 9,17 pro 100.000 PJ (Morris et al., 1998).
- c) *Zeittrend*: Während eine Studie eine Reduktion im Zeittrend deskriptiv zeigte (Calle-Pascual et al., 2001), zeigte eine andere Studie einen Anstieg der IRs im Zeittrend mit geeignetem statistischen Modell (Lombardo et al., 2014).

#### 3) *Minor/Major-Verhältnisse*

Die Minor/Major-Verhältnisse in Populationen mit DM lagen zwischen 0,75 (Kennon et al., 2012) und 1,83 (Tseng et al., 2011). In Populationen ohne DM lagen die Minor/Major-Verhältnisse zwischen 0,51 (Canavan et al., 2008) und 0,84 (Morris et al., 1998). Zudem wiesen Frauen in Populationen mit und ohne DM höhere Minor/Major-Verhältnisse auf als Männer (Morris et al., 1998).

**Tabelle 9: Inzidenzraten (IRs) pro 100.000 Personenjahre: Eine Major- o. Minor-Amputation (LEA) pro Person, in Populationen mit und ohne DM**

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl LEA, Durchschnittsalter (DA), Diabetesdauer (DD)	IR roh/adjustiert	Minor/Major Verhältnis (95% CI)	IR Major-LEA gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Minor-LEA gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Major-LEA stratifiziert nach Alter und Geschlecht pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Minor-LEA stratifiziert nach Alter und Geschlecht pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI): Major-LEA, Minor-LEA
Calle-Pascual et al. 2001, Spanien (Calle-Pascual et al., 2001)	DM	Jegliche: n=267 <sup>†</sup> ; Major: NA; Minor: NA	Roh	NA	NA	NA	1989-1993: Männer: 69,5; Frauen: 21,3; 1994-1996: Männer: 38,2; Frauen: 12,6; 1997-1999: Männer: 12,7; Frauen: 9,0	1989-1993: Männer: 54,3; Frauen: 17,5; 1994-1996: Männer: 40,4; Frauen: 14,4; 1997-1999: Männer: 23,4; Frauen: 12,6	<b>Major-LEA:</b> Deskriptiv: Männer: - 81,7%; Frauen: - 57,7% <b>Minor-LEA:</b> Deskriptiv: Männer: - 56,9%; Frauen: - 28,1%
			Altersadjustiert (und geschlechts-adjustiert)	NA	NA	NA	1989-1993: Männer: 67,1 (60,9 –73,3); Frauen: 13,3 (11,6-15,0); 1994-1996: Männer: 36,9; Frauen: 7,9; 1997-1999: Männer: 12,3 (10,5–14,1); Frauen: 5,6 (4,9 – 6,3)	1989-1993: Männer: 52,1 (45,0-59,2); Frauen: 10,9 (10,3-11,5); 1994-1996: Männer: 38,8; Frauen: 9,0; 1997-1999: Männer: 22,5 (19,7-25,3); Frauen: 7,9 (6,8-9,0)	
	NDM	Jegliche: n=188 <sup>†</sup> ; Major: NA; Minor: NA	Roh	NA	NA	NA	1989-1993: Männer: 2,7; Frauen: 2,0; 1994-1996: Männer: 1,1; Frauen: 0,6;	1989-1993: Männer: 1,1; Frauen: 0,8; 1994-1996: Männer: 0,5; Frauen: 0,1;	<b>Major-LEA:</b> Deskriptiv: Männer: - 59,2%; Frauen: -

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl LEA, Durchschnittsalter (DA), Diabetesdauer (DD)	IR roh/adjustiert	Minor/Major Verhältnis (95% CI)	IR Major-LEA gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Minor-LEA gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Major-LEA stratifiziert nach Alter und Geschlecht pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Minor-LEA stratifiziert nach Alter und Geschlecht pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI): Major-LEA, Minor-LEA
							1997-1999: Männer: 1,1 (0,4-1,8); Frauen: 0,8	1997-1999: Männer: 0,7; Frauen: 0	60% <b>Minor-LEA:</b> Deskriptiv: Männer: - 36,4%; Frauen: - 100%
			Altersadjustiert (und geschlechts- adjustiert)	NA	NA	NA	1989-1993: Männer: 2,6 (2,2-3,0); Frauen: 1,3 (1,1-1,5); 1994-1996: Männer: 1,1; Frauen: 0,4; 1997-1999: Männer: 1,1; Frauen: 0,5	1989-1993: Männer: 1,1; Frauen: 0,5; 1994-1996: Männer: 0,5; Frauen: 0,1; 1997-1999: Männer: 0,7; Frauen: 0	
Canavan et al. 2008, Vereinigtes Königreich (UK) (Canavan et al., 2008)	DM	Jegliche: n=223 Major: NA Minor: NA	Altersadjustiert (Europäische Bevölkerung 1993)	1,05 (0,86 – 1,26)	1995-1996: 200,8; 1996-1997: 117,2; 1997-1998: 90,1; 1998-1999: 177,1; 1999-2000: 57,2	NA	NA	NA	<b>Major-LEA:</b> Deskriptiv: Reduktion
	NDM	Jegliche: n=NA; Major: n=NA; Minor: n=NA		0,51 (0,4-0,64)	1995-1996: 7,3; 1996-1997: 7,1;	NA	NA	NA	<b>Major-LEA:</b> Deskriptiv: Anstieg

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl LEA, Durchschnittsalter (DA), Diabetesdauer (DD)	IR roh/adjustiert	Minor/Major Verhältnis (95% CI)	IR Major-LEA gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Minor-LEA gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Major-LEA stratifiziert nach Alter und Geschlecht pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Minor-LEA stratifiziert nach Alter und Geschlecht pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI): Major-LEA, Minor-LEA
					1997-1998: 9,6; 1998-1999: 4,9; 1999-2000: 11,0				
Fortington et al. 2013, Niederlande (Fortington et al., 2013)	DM	n=149; DA: gesamt: 73,7±10,3J.; Männer: 71,4±10,4J.; Frauen: 76,4±9,5J.	Roh (regional)	NA	Gesamt ≥45J.: 150,9 (127,6-177,2); ≥65J.: 196,5 (162,4-235,8); ≥75J.: 287,1 (227,7-357,3)	NA	Gesamt: 45-64J.: 83,1 (57,2-116,7); 65-74J.: 114,6 (80,2-158,6); Männer: ≥45J.: 170,9 (135,9-212,1); ≥65J.: 242,9 (184,9-313,3); ≥75J.: 357,2 (250,2-494,5); 45-64J.: 97,1 (61,5-145,6); 65-74J.: 154,8 (98,1-232,2); Frauen:	NA	<b>Major-LEA:</b> Chi-Square-Test*: nicht-signifikant; Altersgruppe ≥75J. Reduktion der IR um 12 (p=0,150)

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl LEA, Durchschnittsalter (DA), Diabetesdauer (DD)	IR roh/adjustiert	Minor/Major Verhältnis (95% CI)	IR Major-LEA gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Minor-LEA gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Major-LEA stratifiziert nach Alter und Geschlecht pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Minor-LEA stratifiziert nach Alter und Geschlecht pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI): Major-LEA, Minor-LEA
							≥45J.: 130,5 (101,2-165,8); ≥65J.: 162,9 (123,4-211,1); ≥75J.: 247,4 (179,7-332,1); 45-64J.: 61,2 (29,4-112,6); 65-74J.: 78,5 (41,8-134,2)		
	NDM	n=147; DA: gesamt: 75,3±10,9J.; Männer: 73,0±10,4J.; Frauen: 79,5±10,5J.		NA	Gesamt ≥45J.: 12,3 (10,4-14,5); ≥65J.: 27,6 (23,0-33,0); ≥75J.: 38,4 (30,3-47,9)	NA	Gesamt: 45-64J.: 3,2 (2,1-4,8); 65-74J.: 18,2 (13,2-24,4); Männer: : ≥45J.: 17,1 (13,8-20,9); ≥65J.: 35,8 (28,2-44,8); ≥75J.: 51,7 (36,6-	NA	NA

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl LEA, Durchschnittsalter (DA), Diabetesdauer (DD)	IR roh/adjustiert	Minor/Major Verhältnis (95% CI)	IR Major-LEA gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Minor-LEA gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Major-LEA stratifiziert nach Alter und Geschlecht pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Minor-LEA stratifiziert nach Alter und Geschlecht pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI): Major-LEA, Minor-LEA
							71,0); 45-64J.: 4,8 (2,9-7,5); 65-74J.: 33,3 (23,5-45,7); Frauen: ≥45J.: 8,2 (6,1-10,7); ≥65J.: 16,1 (11,8-21,4); ≥75J.: 31,6 (22,7-42,9); 45-64J.: 1,3 (0,4-3,0); 65-74J.: 4,7 (1,7-10,3)		
Icks et al. 2009, Deutschland (Icks et al., 2009)	DM	Jegliche: n=427 <sup>†</sup>	Alters- und geschlechtsadjustiert (deutsche Bevölkerung 2004)	NA	48,0 (38,7-57,3)	NA	NA	NA	NA
	NDM			NA	9,5 (7,9-11,1)	NA	NA	NA	NA
Ikonen et al., 2010, Finnland (Ikonen et al., 2010)	DM	Jegliche: n=9.481; Major: n=5.047; DA: 73,2J.; Männer: 69,8J.; Frauen: 78,6J.; DD bei LEA: 1997-2000	Alters- und geschlechtsadjustiert	NA	1997: 94,4; 2007: 48,3	NA	NA	NA	<b>Major-LEA:</b> Deskriptiv: signifikante Reduktion um -48,8%

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl LEA, Durchschnittsalter (DA), Diabetesdauer (DD)	IR roh/adjustiert	Minor/Major Verhältnis (95% CI)	IR Major-LEA gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Minor-LEA gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Major-LEA stratifiziert nach Alter und Geschlecht pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Minor-LEA stratifiziert nach Alter und Geschlecht pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI): Major-LEA, Minor-LEA
		Männer: 14,4J.; Frauen: 13,4J.; 2004-2007: Männer: 15,5J.; Frauen: 14,6J.							
	NDM	Jegliche: n=9.481; Major: n=4.434; DA: 75,5J.; Männer: 70,2J.; Frauen: 80.1J.		NA	1997: 10,7 2007: 8,0	NA	NA	NA	<b>Major-LEA:</b> Deskriptiv: signifikante Reduktion um -25,2%
Johannesson et al. 2009, Schweden (Johannesson et al., 2009)	DM	Jegliche: n=133 Major: n=121; DA: Männer: 76±11J.; Frauen: 77±9J.	Roh	NA	195 (163-231)	NA	Männer: gesamt 183 (142-226); 45-64J.: 73 (33-117); 65-74J.: 194 (118-282); 75-84J.: 222 (129-328); ≥85J.: 929 (545-1369); Population ≥ 45J.: 197 (152-244); Frauen: gesamt 176 (134-221); 45-64J.:	NA	NA

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl LEA, Durchschnittsalter (DA), Diabetesdauer (DD)	IR roh/adjustiert	Minor/Major Verhältnis (95% CI)	IR Major-LEA gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Minor-LEA gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Major-LEA stratifiziert nach Alter und Geschlecht pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Minor-LEA stratifiziert nach Alter und Geschlecht pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI): Major-LEA, Minor-LEA
							75 (22-138); 65-74J.: 120 (55-197); 75-84J.: 297 (194-408); ≥85J.: 329 (167-518); Population ≥45J.: 192 (145-241); RR Männer/Frauen: 1,03 <sup>†</sup>		
	NDM	Jegliche: n=157 Major: n=150; DA: Männer 79±8J.; Frauen: 83±8J.		NA	23 (19-26)	NA	Männer: gesamt 10 (8-12); 45-64J.: 0; 65-74J.: 12 (7-17); 75-84J.: 91 (63-121); ≥85J.: 154 (92-225); Population ≥45J.: 24 (19-29); Frauen: gesamt 10 (8-12); 45-64J.: 0;	NA	NA

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl LEA, Durchschnittsalter (DA), Diabetesdauer (DD)	IR roh/adjustiert	Minor/Major Verhältnis (95% CI)	IR Major-LEA gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Minor-LEA gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Major-LEA stratifiziert nach Alter und Geschlecht pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Minor-LEA stratifiziert nach Alter und Geschlecht pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI): Major-LEA, Minor-LEA
							65-74J.: 7 (3-10); 75-84J.: 58 (39-78); ≥85J.: 123 (83-167); Population ≥45J.: 22 (17-26); RR Männer/Frauen: 1,09 <sup>†</sup>		
Kennon et al. 2012, Vereinigtes Königreich (Schottland) (Kennon et al., 2012)	DM	Jegliche: n=2.382 Major: n=1.359 Minor: n=1.023	Roh (national)	Insgesamt: 0,75 <sup>†</sup> ; 2004: 0,63 <sup>†</sup> ; 2005: 0,84 <sup>†</sup> ; 2006: 0,71 <sup>†</sup> ; 2007: 0,72 <sup>†</sup> ; 2008: 0,93 <sup>†</sup>	gesamt 139; 2004: 187 (168-207); 2005: 134 (119-151); 2006: 135 (120-152); 2007: 126 (112-142); 2008: 111 (99-126)	gesamt 104; 2004: 117 (103-134); 2005: 113 (99-129); 2006: 96 (83-110); 2007: 90 (78-104); 2008: 103 (90-117)	NA	NA	<b>Major-LEA:</b> Chi-Square-Test*: signifikante Reduktion um -40,7% (p<0,001) <b>Minor-LEA:</b> Chi-Square-Test*: nicht signifikant, - 12% (p<0,001)

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl LEA, Durchschnittsalter (DA), Diabetesdauer (DD)	IR roh/adjustiert	Minor/Major Verhältnis (95% CI)	IR Major-LEA gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Minor-LEA gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Major-LEA stratifiziert nach Alter und Geschlecht pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Minor-LEA stratifiziert nach Alter und Geschlecht pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI): Major-LEA, Minor-LEA
Lombardo et al. 2014, Italien (Lombardo et al., 2014)	DM	Jegliche: n=68.231 <sup>†</sup> ; Major: n=24.276 <sup>†</sup> ; Minor: n=41.373 <sup>†</sup>	Roh	Gesamt: 1,7 <sup>†</sup> ; 2001: 1,35 <sup>†</sup> ; 2002: 1,37 <sup>†</sup> ; 2003: 1,48 <sup>†</sup> ; 2004: 1,68 <sup>†</sup> ; 2005: 1,74 <sup>†</sup> ; 2006: 1,76 <sup>†</sup> ; 2007: 1,86 <sup>†</sup> ; 2008: 1,78 <sup>†</sup> ; 2009: 2,00 <sup>†</sup> ; 2010: 2,03 <sup>†</sup> ;	2003: 114,5; 2004: 105,9; 2005: 101,4; 2006: 94,9; 2007: 84,1; 2008: 87,1; 2009: 81,9; 2010: 79,3;	2003: 168,8; 2004: 178,0; 2005: 177,0; 2006: 167,3; 2007: 156,9; 2008: 155,1; 2009: 163,9; 2010: 161,1;	RR Männer/Frauen: 2,0 (1,9-2,2)	RR Männer/Frauen: 2,6 (2,5-2,8)	<b>Major-LEA:</b> Deskriptiv: - 30,7% Poisson-Test*: Reduktion der IR bei RR pro Kalenderjahr von 0,95 (0,94-0,97, p<0,001); <b>Minor-LEA:</b> Deskriptiv: - 4,6%; Poisson-Test*: unverändert bei RR pro Kalenderjahr von 1,0 (0,99-1,01, p=0,308)
			Alters- und geschlechtsadjustiert (Italienische Bevölkerung 2001)		2003: 48,4; 2004: 44,1; 2005: 42,8; 2006: 41,8; 2007: 36,1; 2008: 36,8; 2009: 33,2; 2010: 36,1	2003: 95,7; 2004: 102,6; 2005: 95,1; 2006: 93,7; 2007: 94,6; 2008: 85,5; 2009: 91,6; 2010: 89,4	NA	NA	
	NDM	Jegliche: n=48.157 <sup>†</sup> ; Major: n=25.387 <sup>†</sup> ; Minor: n=19.806 <sup>†</sup>	Roh	Gesamt: 0,78 <sup>†</sup> ; 2001: 0,64 <sup>†</sup> ; 2002: 0,66 <sup>†</sup> ; 2003: 0,67 <sup>†</sup> ; 2004: 0,69 <sup>†</sup> ;	2003: 4,8; 2004: 4,7; 2005: 4,4; 2006: 4,4; 2007: 4,4;	2003: 3,2; 2004: 3,2; 2005: 3,5; 2006: 3,9; 2007: 3,7;	NA	NA	<b>Major-LEA:</b> Deskriptiv: - 12,5%; Poisson-

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl LEA, Durchschnittsalter (DA), Diabetesdauer (DD)	IR roh/adjustiert	Minor/Major Verhältnis (95% CI)	IR Major-LEA gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Minor-LEA gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Major-LEA stratifiziert nach Alter und Geschlecht pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Minor-LEA stratifiziert nach Alter und Geschlecht pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI): Major-LEA, Minor-LEA
				2005: 0,79 <sup>†</sup> ; 2006: 0,87 <sup>†</sup> ; 2007: 0,85 <sup>†</sup> ; 2008: 0,82 <sup>†</sup> ; 2009: 0,89 <sup>†</sup> ; 2010: 0,95 <sup>†</sup> ;	2008: 4,6; 2009: 4,3; 2010: 4,2;	2008: 3,8; 2009: 3,8; 2010: 4,0			Test*: Reduktion der IR bei RR pro Kalenderjahr von 0,98 (0,95-0,99, p<0,001) <b>Minor-LEA:</b> Deskriptiv: +22,4%; Poisson-Test*: Anstieg der IR bei RR pro Kalenderjahr von 1,02 (1,01-1,03, p<0,01)
			Alters- und geschlechtsadjustiert (Italienische Bevölkerung 2001)	2008: 0,82 <sup>†</sup> ; 2009: 0,89 <sup>†</sup> ; 2010: 0,95 <sup>†</sup> ;	2003: 5,3; 2004: 5,0; 2005: 4,7; 2006: 4,6; 2007: 4,5; 2008: 4,7; 2009: 4,4; 2010: 4,2	2003: 3,4; 2004: 3,4; 2005: 3,7; 2006: 4,0; 2007: 3,8; 2008: 3,9; 2009: 3,9; 2010: 4,0	NA	NA	
Morris et al. 1998, Vereinigtes Königreich (Schottland) (Morris et al., 1998)	DM,	Jegliche: n=52 Major: n=29 Minor: n=23	Roh	Gesamt: 0,79 <sup>†</sup> ; Männer: 0,61 <sup>†</sup> ; Frauen: 1,5 <sup>†</sup>	204,83	162,45	Männer: gesamt 311,82; <40J.: 106,38; 40-59J.: 244,38; 60-79J.: 403,66; 80+J.: 296,74; Frauen:	Männer: gesamt 189,8; <40J.: 0; 40-59J.: 97,75; 60-79J.: 215,29; 80+J.: 593,47; Frauen: gesamt 132,7;	NA

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl LEA, Durchschnittsalter (DA), Diabetesdauer (DD)	IR roh/adjustiert	Minor/Major Verhältnis (95% CI)	IR Major-LEA gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Minor-LEA gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Major-LEA stratifiziert nach Alter und Geschlecht pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Minor-LEA stratifiziert nach Alter und Geschlecht pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI): Major-LEA, Minor-LEA	
							gesamt: 88,47; <40J.: 0; 40-59J.: 0; 60-79J.:118,62; 80+J.: 162,34;	<40J.: 0; 40-59J.: 69,54; 60-79J.:148,28; 80+J.: 243,51;		
			Alters- und geschlechtsadjustiert (schottische Bevölkerung 1994)		184,66	144,18	Adjustiert nach Alter: Männer: 200,59; Frauen: 128,06	Adjustiert nach Alter: Männer: 170,69; Frauen: 121,51		
	NDM	Jegliche: n=140 Major: n=76 Minor: n=64	Roh	Gesamt: 0,84 <sup>†</sup> ; Männer: 0,73 <sup>†</sup> ; Frauen: 1 <sup>†</sup>	10,62	8,94	Männer: gesamt 12,87; <40J.: 1,06; 40-59J.: 5,36; 60-79J.: 52,7; 80+J.: 76,29; Frauen: gesamt 8,47; <40J.: 0; 40-59J.: 1,07; 60-79J.: 24,04; 80+J.: 54,74;	Männer: gesamt 9,44; <40J.: 2,13; 40-59J.: 4,29; 60-79J.: 37,4; 80+J.: 32,69; Frauen: gesamt 8,47; <40J.: 1,7; 40-59J.: 4,29; 60-79J.: 22,7; 80+J.: 31,93		NA
			Alters- und geschlechtsadjustiert (schottische Bevölkerung 1994)	14,48	9,17	Adjustiert nach Alter: Männer: 13,33; Frauen: 16,58	Adjustiert nach Alter: Männer: 9,73; Frauen: 8,64			
Trautner et al. 2001, Deutschland	DM	Jegliche DM+NDM: n=339 <sup>†</sup> ; DM: n=256;	Alters- und geschlechtsadjustiert	1,16 <sup>†</sup>	79 (62-97)	NA	NA	NA	<b>Major-LEA:</b> Poisson-	

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl LEA, Durchschnittsalter (DA), Diabetesdauer (DD)	IR roh/adjustiert	Minor/Major Verhältnis (95% CI)	IR Major-LEA gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Minor-LEA gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Major-LEA stratifiziert nach Alter und Geschlecht pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Minor-LEA stratifiziert nach Alter und Geschlecht pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI): Major-LEA, Minor-LEA
(Trautner et al., 2001)		Major: n=157 <sup>†</sup> ; Minor: n=182	(deutsche Bevölkerung 1991)						Test*: unverändert mit RR pro Kalenderjahr 0,991 (0,930-1,058), p=0,78
	NDM	Jegliche: n=83		NA	NA	NA	NA	NA	<b>Major-LEA:</b> Unverändert
Trautner et al. 2007 (Trautner et al., 2007)	DM	Major: n=352	Alters- und geschlechtsadjustiert (deutsche Bevölkerung 1991)	NA	NA	NA	NA	NA	<b>Major-LEA:</b> Poisson-Test*: Reduktion mit RR pro Kalenderjahr 0,970 (0,943-0,997), p=0,0318
	NDM	NA		NA	NA	NA	NA	NA	<b>Major-LEA:</b> Poisson-Test*: unverändert mit RR pro Kalenderjahr

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl LEA, Durchschnittsalter (DA), Diabetesdauer (DD)	IR roh/adjustiert	Minor/Major Verhältnis (95% CI)	IR Major-LEA gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Minor-LEA gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Major-LEA stratifiziert nach Alter und Geschlecht pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Minor-LEA stratifiziert nach Alter und Geschlecht pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI): Major-LEA, Minor-LEA
									1,029 (0,987-1,074), p=0,186
Tseng et al. 2011, USA (Tseng et al., 2011)	DM	Jegliche: n=16.028 <sup>†</sup> ; Major: n=5.660 <sup>†</sup> ; Minor: n=10.368 <sup>†</sup>	IRs nach US-DM-Population von 2000 alters- und geschlechtsadjustiert, daher a.e. als roh mit anderen Studien vergleichbar	Gesamt: 1,83 <sup>†</sup> ; 2000: 1,85 <sup>†</sup> ; 2001: 1,81 <sup>†</sup> ; 2002: 1,82 <sup>†</sup> ; 2003: 1,84 <sup>†</sup> ; 2004: 1,84 <sup>†</sup>	2000: 249; 2001: 236; 2002: 212; 2003: 182; 2004: 159	2000: 459; 2001: 428; 2002: 386; 2003: 342; 2004: 306	NA	NA	<b>Major-LEA:</b> Deskriptiv: - 36,1% <b>Minor-LEA:</b> Deskriptiv: - 33,3%;
Venermo et al. 2013, Finnland (Venermo et al., 2013)	DM	NA	Roh (national)	NA	1993: 420 (386-456); 2007: 154 (139-169)	NA	NA	NA	<b>Major-LEA:</b> Poisson-Test*: Reduktion mit RR pro Jahr 0,93 (0,92-0,93) p<0,001, Deskriptiv: - 63,3%

LEA: *Lower extremity amputation* = Amputation der unteren Extremität, DM: Diabetes mellitus, NDM: kein Diabetes mellitus, IDDM: *insulin-dependent diabetes mellitus* = insulinabhängiger Diabetes mellitus, NIDDM: *non-insulin-dependent diabetes mellitus* = nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus, DA: Durchschnittliches Alter der Populationen, DD: Durchschnittliche Diabetesdauer der Populationen, J.: Jahr, Lebensjahr, IR: Inzidenzrate, RR: Relatives Risiko, NA: nicht angegeben, \*Modelle der medizinischen Statistik (Regressions- und Hypothesentests), <sup>†</sup>selbstgerechnet

## 5.4 Mehrere Amputationen pro Person nach Hospitalisierung

### 5.4.1 Jegliche Amputationen

Insgesamt 14 Studien berichteten über jegliche Amputation mit Zählweise mehrerer Amputationen pro Person auf Basis von Hospitalisierung (s. Tabelle 10).

Davon berücksichtigen drei Studien alle Ursachen von Amputationen (Holman et al., 2012, van Houtum und Lavery, 1997, van Houtum et al., 2004), während neun Studien nicht-traumatische (Buckley et al., 2012, Cook et al., 2014, Gregg et al., 2014, Lavery et al., 1996, Valway et al., 1993, Vamos et al., 2010, van Houtum und Lavery, 1996a, van Houtum und Lavery, 1996b, van Houtum et al., 1996) und zwei Studien nicht-traumatische und nicht-krebsbedingte Amputationen erfassten (Almaraz et al., 2012, Lombardo et al., 2014).

#### 1) Populationen mit DM

a) *Rohe IR*: In den Populationen mit DM reichten die rohen IRs von 250 (Vamos et al., 2010) bis 355,8 pro 100.000 PJ (Lombardo et al., 2014).

b) *Adjustierte IR*: Mit Adjustierung nach Alter und Geschlecht reichten die IRs von 144,2 (Buckley et al., 2012) bis 704 pro 100.000 PJ (Gregg et al., 2014).

Insgesamt fünf Studien berichteten aus den USA und einzelnen US-Bundesstaaten (Cook et al., 2014, Gregg et al., 2014, Lavery et al., 1996, van Houtum and Lavery, 1997, van Houtum and Lavery, 1996a). Die IRs lagen in den USA zwischen 499 (van Houtum and Lavery, 1996a) bis 704 pro 100.000 PJ (Gregg et al., 2014).

In Europa betrugen die IRs zwischen 144,2 (Buckley et al., 2012) und 550 pro 100.000 PJ (van Houtum et al., 2004).

c) *Zeittrend*: In Populationen mit DM zeigten vier Studien (Buckley et al., 2012, Lombardo et al., 2014, Valway et al., 1993, Vamos et al., 2010) keine Zeittrends, während zwei Studien eine signifikante Reduktion der IRs um 34 % (van Houtum et al., 2004) und 51,4 % (Gregg et al., 2014) beschrieben.

#### 2) Populationen ohne DM

a) *Rohe IR*: In den Populationen ohne DM reichten die rohen IRs von 9,3 (Lombardo et al., 2014) bis 13,6 pro 100.000 PJ (Vamos et al., 2010).

b) *Adjustierte IR*: Mit Adjustierung nach Alter und Geschlecht reichten die IRs von 8,3 (Almaraz et al., 2012) bis 31 pro 100.000 PJ (Gregg et al., 2014).

In Populationen ohne DM fielen bei den adjustierten IRs höhere IRs in den USA gegenüber Europa auf.

- c) *Zeittrend*: Von insgesamt vier Studien zeigte nur eine Studie eine signifikante Reduktion der IRs im Zeittrend mit einer relativen Risikoreduktion von jährlich 12,6 % (Almaraz et al., 2012), wohingegen die drei anderen Studien über nicht-signifikante Reduktionen berichteten (Buckley et al., 2012, Gregg et al., 2014, Vamos et al., 2010).

**Tabelle 10: Inzidenzraten (IRs) pro 100.000 Personenjahre: Amputationen (LEA) pro Person nach Hospitalisierung, jegliche LEA, in Populationen mit und ohne Diabetes mellitus**

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl Hospitalisierungen mit LEA, Durchschnittsalter (DA)	IR: roh/adjustiert	IR: gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR: stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Ethnie pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI)
Almaraz et al. 2012, Spanien (Almaraz et al., 2012)	DM	n= 11.770 DA: 70,3±10,7J.; Männer: 68,5±10,7J.; Frauen: 73,5±10,0J.	Altersadjustiert (Segi/Doll Bevölkerung)	1998-2000: 301,7 (274–328,9); 2001-2003: 322,8 (295,0–350,7); 2004-2006: 344,0 (315,4–372,4)	<b>Gesamt nach Alter:</b> 1998-2000: 30-49J.: 125,2 (86,7-164,0); 50-69J.: 492,8 (448,2-537,4); ≥70J.: 597,8 (552,7-642,9); 2001-2003: 30-49J.: 150,4 (70,4-191,1); 50-69J.: 511,8 (467,2-556,9); ≥70J.: 600,4 (557,5-643,2); 2004-2006: 30-49J.: 176,5 (134,4-218,6); 50-69J.: 525,7 (481,2-570,1); ≥70J.: 622,2 (580,3-664,1);  <b>Männer:</b> 1998-2000: 466,6 (417,0–516,4); 2001-2003: 514,1 (463,2-564,9); 2004-2006: 582,8 (529,8–635,6); <b>Frauen:</b> 1998-2000: 171,3 (146,5-196,1); 2001-2003: 166,9 (141,1-192,6); 2004-2006: 144,9 (120,9-186,9)	Poisson-Test*: Anstieg der IR pro Kalenderjahr mit RR 1,009 (1,002–1,016), p=0,016; Deskriptiv: Gesamt: +14%; Männer: +24,9%; Frauen: -15,4%
	NDM	n=4440; DA: 71,3±13,7J.; Männer: 69,0±13,2J.; Frauen: 77,6±13,2J.		1998-2000: 9,6 (8,7-10,5); 2001-2003: 9,7 (8,9-10,6); 2004-2006: 8,3 (7,6-9,1)		

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl Hospitalisierungen mit LEA, Durchschnittsalter (DA)	IR: roh/adjustiert	IR: gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR: stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Ethnie pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI)
					≥70J.: 50,5 (45,0-56,1); 2004-2006: 30-49J.: 1,9 (1,3-2,4); 50-69J.: 9,0 (7,4-10,5); ≥70J.: 44,8 (39,7-49,7); <b>Männer:</b> 1998-2000: 16,3 (14,5-18,0); 2001-2003: 16,5 (14,9-17,9); 2004-2006: 13,6 (12,1-15,1) <b>Frauen:</b> 1998-2000: 3,9 (3,2-4,7) 2001-2003: 4,1 (3,3-4,8) 2004-2006: 3,8 (3,1-4,5)	Männer: -16,4%; Frauen: -1,8%
Buckley et al. 2012, Irland (Buckley et al., 2012)	DM	n=1.654	Altersadjustiert (europäische Bevölkerung)	2005: 144,2 (123,2-166,9); 2009: 175,7 (152,3-200,9)	30-59 J.: 2005: 117,6 (89,5-151,7); 2009: 184,7 (150,5-225,5)	Cuzick Test*: Nicht-signifikanter Anstieg (p=0,11)
	NDM	n=1.438 <sup>†</sup>		2005: 12 (10,7-13,5); 2009: 9,2 (8,1-10,4)	60+J.: 2005: 45,7 (40,2-51,7); 2009: 33,1 (28,7-38,0)	
Cook et al. 2014, USA (Cook et al., 2014)	DM	2002-2004: n=6.308 (2004: n=1.493)	Altersadjustiert (Bevölkerung von Massachussetts 2000)	2004: 530	Männer: 47,0; Frauen: 18,3; Kaukasische Ethnie: 27,7; Afroamerikanische Ethnie: 75,3; hispanische Ethnie: 29,3	NA

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl Hospitalisierungen mit LEA, Durchschnittsalter (DA)	IR: roh/adjustiert	IR: gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR: stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Ethnie pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI)
Gregg et al. 2014, USA (Gregg et al., 2014)	DM	gesamt: n=349.694 <sup>†</sup> ; 1990: n=50.364; 1995: 76.531; 2000: 80.658; 2005: 69.074; 2010: n=73.067	Altersadjustiert (US-Bevölkerung 2000)	1990: 584 (493-674); 1995: 704 (591-817); 2000: 487 (416-559); 2005: 355 (309-401); 2010: 284 (194-373)	<b>Männer:</b> 1990: 807 (627-988); 2000: 620 (503-737); 2010 388 (251-525); <b>Frauen:</b> 1990: 416 (333-499); 2000: 362 (297-427); 2010: 172 (102-241); <b>Kaukasische Ethnie:</b> 1990: 418 (331-505), 2000: 391 (303-479), 2010: 204 (124-284); <b>Afroamerikanische Ethnie:</b> 1990: 981 (654-1.307); 2000: 522 (407-638); 2010: 400 (181-619) <b>Altersgruppen:</b> 1990: 20-44J.: 365 (226-505); 45-64J.: 635 (513-756); 65-74J.: 888 (713-1.064); 75+J.: 1.384 (1.021-1.746); 2000: 20-44J.: 242 (154-331); 45-64J.: 621 (507-736); 65-74J.: 785 (606-963); 75+J.: 1.149 (935-1.363); 2010: 20-44J.: 188 (87-288); 45-64J.: 394 (283-506); 65-74J.: 373 (224-523); 75+J.: 360 (223-496)	Deskriptiv: signifikante Reduktion -51,4%, p<0,001; Männer: -51,2% (-214), Frauen -59,2% (-581); Kaukasische Ethnie: -51,9% (-419); Afroamerikanische Ethnie: -58,7% (-244); Altersgruppen: 20-44J.: -48,5%; 45-64J.: -38%; 65-74J.: -58%; 75+J.: -74%

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl Hospitalisierungen mit LEA, Durchschnittsalter (DA)	IR: roh/adjustiert	IR: gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR: stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Ethnie pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI)
	NDM			1990: 31 (27-35); 2000: 27 (23-31); 2010: 27 (19-35)	<b>Altersgruppen:</b> 1990: 20-44J.: 4 (3-6); 45-64J.: 16 (11-22); 65-74J.: 47 (38-57); 75+J.: 227 (187-266); 2000: 20-44J.: 4 (2-5); 45-64J.: 16 (12-20); 65-74J.: 57 (45-69); 75+J.: 172 (140-204); 2010: 20-44J.: 4 (1-6); 45-64J.: 25 (16-34); 65-74J.: 63 (34-93); 75+J.: 133 (94-173)	Deskriptiv: nicht-signifikante Reduktion, p=0,16; gesamt: -12,9%; Altersgruppen: 20-44J.: -9,8%; 45-64J.: +56,3%; 65-74J.: +34%; 75+J.: -41,4%
Holman et al. 2012, Vereinigtes Königreich (England) (Holman et al., 2012)	DM	n=16.693	Roh	National: 251; Regional: 64-516	NA	NA
	NDM	n=17.416 <sup>†</sup>		National: 11; Regional: 3-24	NA	
Lavery et al. 1996, USA (Lavery et al., 1996)	DM	n=5.114	Altersadjustiert (US-Bevölkerung 1990)	539 (519-559)	Kaukasische Ethnie (ohne hispanische Ethnie): 559,8 (528,5-591,0); Hispanische Ethnie: 444,3 (416,4-472,1); Afroamerikanische Ethnie: 952,5 (877,9-1.027,1)	NA

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl Hospitalisierungen mit LEA, Durchschnittsalter (DA)	IR: roh/adjustiert	IR: gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR: stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Ethnie pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI)
	NDM	n=3.055		NA	Kaukasische Ethnie (ohne hispanische Ethnie): 20,1 (19,2-20,9); Hispanische Ethnie: 17,4 (15,1-19,6); Afroamerikanische Ethnie: 67,9 (60,8-72,9)	
Lombardo et al. 2014, Italien (Lombardo et al., 2014)	DM	n=82.461; Amputierte: n=68.230 (n=56.336 für IR-Berechnung)	Roh	2001: 307,8; 2002: 353,8; 2003: 355,8; 2004: 355,1; 2005: 346,9; 2006: 327,8; 2007: 298,5; 2008: 302,0; 2009: 303,6; 2010: 297,0	NA	Deskriptiv: s.IR
			Alters- und geschlechtsadjustiert (Standard italienische Bevölkerung 2001)	2001: 151,2; 2002: 169,0; 2003: 178,0; 2004: 179,3; 2005: 170,5; 2006: 166,1; 2007: 159,3; 2008: 150,0; 2009: 152,3; 2010: 153,0		
	NDM	n=53.344	Roh	2001: 9,9 2002: 10,1 2003: 9,4	NA	Deskriptiv: s.IR

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl Hospitalisierungen mit LEA, Durchschnittsalter (DA)	IR: roh/adjustiert	IR: gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR: stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Ethnie pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI)
				2004: 9,3 2005: 9,3 2006: 9,5 2007: 9,3 2008: 9,7 2009: 9,4 2010: 9,3		
			Alters- und geschlechtsadjustiert (Standard italienische Bevölkerung 2001)	2001: 10,8 2002: 11 2003: 10,1 2004: 9,8 2005: 9,8 2006: 9,9 2007: 9,5 2008: 9,9 2009: 9,6 2010: 9,4	NA	
Valway et al. 1993, USA (Valway et al., 1993)	DM	n=1.474 (inkl. NDM)	Die IR wurden nach der US-DM-Population von 1980 altersadjustiert, daher a.e. als roh mit den anderen Publikationen zu vergleichen	Tucson 2.408; Phoenix 2.031; US 731; Navajo 740; Oklahoma 873	NA	Deskriptiv: keine zeitlichen Trends in den Regionen
Vamos et al. 2010, Vereinigtes Königreich (UK)	DM	n=25.238 <sup>†</sup> ; 2004-2005: n=4.852 <sup>†</sup> ; 2008-2009: n=5.566 <sup>†</sup>	Roh	2004: 275; 2008: 250	<b>Männer:</b> 2004: 199; 2008: 183; <b>Frauen:</b>	Poisson-Test*: nicht-signifikant bei RR pro Jahr 0,98 (0,93-1,02), p=0,12; Deskriptiv: -9,1%

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl Hospitalisierungen mit LEA, Durchschnittsalter (DA)	IR: roh/adjustiert	IR: gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR: stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Ethnie pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI)
(Vamos et al., 2010)					2004: 76; 2008: 67	
	NDM	n=24.249 <sup>†</sup> ; 2004-2005: n=5.229 <sup>†</sup> ; 2008-2009: n=4.697 <sup>†</sup>		2004: 13,6; 2008: 11,9	NA	Poisson-Test*: nicht-signifikant bei RR pro Jahr 0,97 (0,93-1,0), p=0,059
Van Houtum et al. 1996, Niederlande (Titel: <i>Regional variation...</i> ) (van Houtum und Lavery, 1996b)	DM	n=3.127	Altersadjustiert (niederländische Bevölkerung 1992)	National: 250,5; Regional: 102-446	National: Männer: 336,8; Frauen: 191,9; RR Männer/Frauen: 1,76 Regional: Männer: 128-534; Frauen: 57-592; RR Männer/Frauen: 1,14-4,59	NA
	NDM	n=3.538		National: 12,4; Regional: 7,7-17,7	National: Männer: 17; Frauen: 9; Regional: Männer: 12,6-24,9 Frauen: 4,1-15,6	
Van Houtum et al. 1996, Niederlande und USA (Kalifornien) (Titel: <i>Outcomes associated...</i> ) (van Houtum und Lavery, 1996a)	DM	Niederlande: n=1.558; DA: 71,1±11,8J.; Kalifornien: n=5.283 DA: 64,8±13,2J.	Altersadjustiert (niederländische Bevölkerung 1991)	Niederlande: 361; Kalifornien: 499	Niederlande: Männer 469; Frauen 298; RR Männer/Frauen: 1,6; Kalifornien: Männer 753; Frauen 321; RR Männer/Frauen: 2,4	NA

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl Hospitalisierungen mit LEA, Durchschnittsalter (DA)	IR: roh/adjustiert	IR: gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR: stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Ethnie pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI)
Van Houtum et al. 1996, Niederlande (Titel: <i>The impact of diabetes...</i> ) (van Houtum et al., 1996)	DM	n=1.575; DA: 70,9±11,8J.	Altersadjustiert (niederländische Bevölkerung 1992)	251,7 (99,9% CI 214,6-288,8)	<b>Männer:</b> 355,1 (99,9% CI 294,1-416,1); <b>Frauen:</b> 174,3 (99,9% CI 133,1-215,6) ; RR Männer/Frauen: 2,04 (99,9% CI 1,69-2,45)	NA
	NDM	n=1.760 <sup>†</sup> ; DA: 68,4±19,8J.		12,4 (99,9% CI 11,4-13,3)	<b>Männer:</b> 17,3 (99,9% CI 15,5-19,1); <b>Frauen:</b> 8,8 (99,9% CI 7,7-9,9)	
Van Houtum et al. 1997, USA (van Houtum und Lavery, 1997)	DM	n=1.228; DA: 64,8±12,5J.	Altersadjustiert (US-Bevölkerung 1990)	Diagnostizierter DM: 1.012 (932-1.091), Diagnostizierter und undiagnostizierter DM: 596 (551-642)	Diagnostizierter DM: Männer:1.542 (1.375-1.709); Frauen:660 (583-737); Kaukasische Ethnie: 695 (520-870); Hispanische Ethnie (Mexikaner): 1.100 (1.007-1.193); Afroamerikanische Ethnie: 1.694 (1.284-2.104); Diagnostizierter und undiagnostizierter DM: Männer:829 (751-906); Frauen:411 (359-462); Kaukasische Ethnie: 427 (307-547); Hispanische Ethnie (Mexikaner): 673 (621-725); Afroamerikanische Ethnie: 998 (696-1.301)	NA

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl Hospitalisierungen mit LEA, Durchschnittsalter (DA)	IR: roh/adjustiert	IR: gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR: stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Ethnie pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI)
Van Houtum et al. 2004, Niederlande (van Houtum et al., 2004)	DM	Durchschnitt pro Jahr (insgesamt): n=4.499 (19.164) <sup>†</sup> ; LEA: n=5.379 (24.415) <sup>†</sup> ; Amputierte: n=4.029 (16.908) <sup>†</sup> ; DA: 71,5±11,9J.	Alters- und geschlechtsadjustiert (Niederlande)	1991: 550; 2000: 363	Männer: 1991: 718; 2000: 461; Frauen: 1991: 450; 2000: 280	Pearson-Test*: insgesamt signifikante Reduktion um -34%; auch bei Männern und Frauen signifikante Reduktion

LEA: *Lower extremity amputation* = Amputation der unteren Extremität, DM: Diabetes mellitus, NDM: kein Diabetes mellitus, IDDM: *insulin-dependent diabetes mellitus* = insulinabhängiger Diabetes mellitus, NIDDM: *non-insulin-dependent diabetes mellitus* = nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus, DA: Durchschnittliches Alter der Populationen, J.: Jahr, Lebensjahr, IR: Inzidenzrate, RR: Relatives Risiko, NA: nicht-angegeben, \*Modelle der medizinischen Statistik (Regressions- und Hypothesentests), <sup>†</sup>selbstgerechnet

#### 5.4.2 B: Major-Amputation

Insgesamt sieben Studien berichteten über Major-Amputationen mit Zählweise mehrerer Amputationen pro Person auf Basis von Hospitalisierungen (s. Tabelle 11).

##### 1) *Populationen mit DM*

- a) *Rohe IR*: In den Populationen mit DM reichten die rohen IRs von 83,7 (Lombardo et al., 2014) bis 118 pro 100.000 PJ (Vamos et al., 2010).
- b) *Adjustierte IR*: Mit Adjustierung nach Alter, Geschlecht oder Ethnie reichten die IRs von 37,7 bis 51 pro 100.000 PJ (Lombardo et al., 2014).
- c) *Zeittrend*: Von insgesamt fünf Studien in Populationen mit DM stellten zwei Studien mit einem geeigneten statistischen Modell eine Reduktion im Zeittrend fest (Lombardo et al., 2014, Schofield et al., 2009). Drei weitere Studien wiesen keinen signifikanten Zeittrend nach. (Almaraz et al., 2012, Buckley et al., 2012, Vamos et al., 2010)

##### 2) *Populationen ohne DM*

- a) *Rohe IR*: In Populationen ohne DM reichten die rohen IRs von 4,3 (Lombardo et al., 2014) bis 7,7 pro 100.000 PJ (Vamos et al., 2010).
- b) *Adjustierte IR*: Mit Adjustierung nach Alter, Geschlecht oder Ethnie reichten die IRs von 4,4 (Lombardo et al., 2014) bis 7 pro 100.000 PJ (Buckley et al., 2012).
- c) *Zeittrend*: Von vier Studien beschrieben zwei Studien eine signifikante Reduktion (Almaraz et al., 2012, Lombardo et al., 2014), während zwei andere Studien keine signifikante Veränderung nachwiesen (Buckley et al., 2012, Vamos et al., 2010).

### 5.4.3 C: Minor-Amputation

Insgesamt fünf europäische Studien berichteten über Minor-Amputationen mit Zählweise mehrerer Amputationen pro Person auf Basis von Hospitalisierungen (s. Tabelle 11).

Lediglich eine Studie gab keine Beschränkungen für die Ursache von Amputationen an (Holman et al., 2012).

#### 1) Populationen mit DM

- a) *Rohe IR*: In den Populationen mit DM reichten die rohen IRs von 149 (Vamos et al., 2010) bis 229,9 pro 100.000 PJ (Lombardo et al., 2014).
- b) *Adjustierte IR*: Mit Adjustierung nach Alter und Geschlecht reichten die IRs von 96,2 (Buckley et al., 2012) bis 127,9 pro 100.000 PJ (Lombardo et al., 2014).
- c) *Zeittrend*: Von insgesamt vier Studien, die den Zeittrend untersuchten, beschrieben drei Studien keinen signifikanten Zeittrend (Buckley et al., 2012, Lombardo et al., 2014, Vamos et al., 2010). Eine Studie stellte einen jährlichen Anstieg der IRs von 1,7 % mit geeignetem statistischen Modell fest (Almaraz et al., 2012).

#### 2) Populationen ohne DM

- a) *Rohe IR*: Die rohen IRs in Populationen ohne DM reichten von 3,7 (Lombardo et al., 2014) bis 5,9 pro 100.000 PJ (Vamos et al., 2010).
- b) *Adjustierte IR*: Mit Adjustierung nach Alter und Geschlecht lagen die IRs zwischen 4 (Lombardo et al., 2014) und 5 pro 100.000 PJ (Buckley et al., 2012).
- c) *Zeittrend*: Von insgesamt vier Studien, die den Zeittrend untersuchten, beschrieben zwei Studien eine Reduktion mit geeigneten statistischen Modellen (Almaraz et al., 2012, Vamos et al., 2010). Eine Studie beschrieb explizit eine jährliche Reduktion der IRs von 1,7 % (Almaraz et al., 2012), während die andere Studie keine genauen Angaben machte (Vamos et al., 2010). Eine weitere Studie beschrieb einen signifikanten Anstieg (Lombardo et al., 2014), während eine andere Studie keine signifikante Veränderung feststellte (Buckley et al., 2012).

#### 3) Minor/Major-Verhältnisse

Die Minor/Major-Verhältnisse lagen in Populationen mit DM zwischen 0,19 (Holman et al., 2012) und 2,5 (Lombardo et al., 2014). In Populationen ohne DM lagen die Minor/Major-Verhältnisse zwischen 0,3 und 2,5 (Holman et al., 2012).

**Tabelle 11: Inzidenzraten (IRs) pro 100.000 Personenjahre: Major- o. Minor-Amputationen (LEA) pro Person nach Hospitalisierungen, in Populationen mit und ohne DM**

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl Hospitalisierungen mit LEA, Durchschnittsalter (DA), Diabetesdauer (DD)	IR: roh/adjustiert	Minor/Major-Verhältnis (95% CI)	IR Major-LEA gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Minor-LEA gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI): Major-LEA, Minor-LEA
Almaraz et al. 2012, Spanien (Almaraz et al., 2012)	DM	Jegliche: n=11.770; Major: n=5.858; Minor: n=5.742	Altersadjustiert (Segi/Doll Bevölkerung)	1	NA	NA	<b>Major-LEA:</b> Poisson-Test*: unverändert mit RR pro Kalenderjahr von 1,00 (0,996-1,174), p=0,263 <b>Minor-LEA:</b> Poisson-Test*: signifikanter Anstieg der IR mit RR pro Kalenderjahr von 1,017 (1,007-1,027), P=0,001
	NDM	Jegliche: n=4.440; Major: n=3.170; Minor: n=1.265		0,4 <sup>†</sup>	NA	NA	<b>Major-LEA:</b> Poisson-Test*: Reduktion der IR mit RR pro Kalenderjahr 0,982 (0,968-0,995), p=0,007 <b>Minor-LEA:</b> Poisson-Test*: RR pro Kalenderjahr 0,983 (0,677-1,004), p=0,109
Buckley et al. 2012, Irland (Buckley et al., 2012)	DM	Jegliche: n=1.654; Major: n=585 <sup>†</sup> ; Minor: n=1.069 <sup>†</sup>	Altersadjustiert (europäische Bevölkerung)	1,83 <sup>†</sup>	2005: 47,9 (37,8–59,5); 2009: 48,0 (37,3–60,4)	2005: 96,2 (78,2-116,3), 2009: 127,6 (107,2-150,1)	<b>Major-LEA:</b> Cuzick-Test*: unverändert (p=0,23) <b>Minor-LEA:</b> Cuzick-Test*: nicht signifikant (p=0,11)

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl Hospitalisierungen mit LEA, Durchschnittsalter (DA), Diabetesdauer (DD)	IR: roh/adjustiert	Minor/Major-Verhältnis (95% CI)	IR Major-LEA gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Minor-LEA gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI): Major-LEA, Minor-LEA
	NDM	Jegliche: n=1.438 <sup>†</sup> ; Major: NA; Minor: NA		NA	2005: 7,0 (6,0-8,2); 2009: 4,7 (3,9-5,6)	2005: 5,0 (4,2-6,0); 2009: 4,5 (3,8-5,4)	<b>Major-LEA:</b> Cuzick-Test*: nicht-signifikant (p=0,16) <b>Minor-LEA:</b> Cuzick-Test*: unverändert (p=0,55)
Holman et al. 2012, Vereinigtes Königreich (England) (Holman et al., 2012)	DM	Jegliche: n=34.109 (mit DM n=16.693); Major: n=6.477; Minor: n=10.216	Roh	National: 1,58 <sup>†</sup> ; Regional: angegeben Major/Minor Verhältnis: 0,19 bis 2,17	National: 99; Regional: 22-220	National: 157; Regional: 30-325	NA
	NDM	Jegliche: n=17.416 Major: NA Minor: NA		Regional: angegeben Major/Minor- Verhältnis: 0,30 bis 2,50	National: NA Regional: 1-16	NA	
Lombardo et al. 2014, Italien (Lombardo et al., 2014)	DM	Jegliche: n=68.230 (inkl. Nicht klassifizierte LEA); Major: n=24.276; Minor: n=41.373	Roh	2,5	2001: 109,8; 2002: 125,7; 2003: 120,7; 2004: 111; 2005: 106,9; 2006: 100,3; 2007: 88,3; 2008: 92,9; 2009: 86,9; 2010: 83,7	2001: 181,7; 2002: 210,3; 2003: 218,8; 2004: 229,9; 2005: 226,7; 2006: 214,1; 2007: 198,9; 2008: 198,3; 2009: 206,5; 2010: 203,9	Poisson-Test*: ähnliche Trends wie bei Zählweise „eine Amputation“: <b>Major-LEA:</b> signifikante Reduktion der IR <b>Minor-LEA:</b> unveränderte IR

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl Hospitalisierungen mit LEA, Durchschnittsalter (DA), Diabetesdauer (DD)	IR: roh/adjustiert	Minor/Major-Verhältnis (95% CI)	IR Major-LEA gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Minor-LEA gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI): Major-LEA, Minor-LEA
			Alters- und geschlechtsadjustiert (Standard italienische Bevölkerung 2001)		2001: 46,4; 2002: 49,8; 2003: 51,0; 2004: 46,0; 2005: 44,9; 2006: 43,8; 2007: 37,4; 2008: 38,8; 2009: 34,9; 2010: 37,7	2001: 97,9; 2002: 111,2; 2003: 120,1; 2004: 127,9; 2005: 120,2; 2006: 116,7; 2007: 117,3; 2008: 107,1; 2009: 113,1; 2010: 110,8	
	NDM	Jegliche: n=53.344; Major: n=26.970; Minor: n=23.054	Roh	1,0	2001: 5,3; 2002: 5,4; 2003: 5,1; 2004: 4,9; 2005: 4,7; 2006: 4,6; 2007: 4,6; 2008: 4,8; 2009: 4,5; 2010: 4,3	2001: 3,7; 2002: 3,9; 2003: 3,8; 2004: 3,8; 2005: 4,1; 2006: 4,4; 2007: 4,2; 2008: 4,3; 2009: 4,4; 2010: 4,5	Poisson-Test*: ähnliche Trends wie bei Zählweise „eine Amputation“: <b>Major-LEA:</b> signifikante Reduktion der IR <b>Minor-LEA:</b> signifikanter Anstieg der IR
			Alters- und geschlechtsadjustiert (Standard italienische Bevölkerung 2001)		2001: 5,9; 2002: 5,9; 2003: 5,5; 2004: 5,2; 2005: 4,9; 2006: 4,8; 2007: 4,7; 2008: 4,9;	2001: 4,0; 2002: 4,2; 2003: 4,0; 2004: 4,0; 2005: 4,3; 2006: 4,5; 2007: 4,3; 2008: 4,4;	

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl Hospitalisierungen mit LEA, Durchschnittsalter (DA), Diabetesdauer (DD)	IR: roh/adjustiert	Minor/Major-Verhältnis (95% CI)	IR Major-LEA gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Minor-LEA gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI): Major-LEA, Minor-LEA
					2009: 4,6; 2010: 4,4	2009: 4,5; 2010: 4,5	
Schofield et al. 2009, Vereinigtes Königreich (Schottland) (Schofield et al., 2009)	DM	Jegliche: n=397; Major: n=265; Minor: n=132; DA: 68,1J. (28 bis 97J.) DD: 12,1J. (DM-Diagnose durchschnittlich im Alter von 58,8J.)	Alters- und geschlechtsadjustiert, nach Diabetesdauer adjustiert	0,5 <sup>†</sup>	2000: 510 (380-640); 2006: 290 (190-380)	NA	<b>Major-LEA:</b> Poisson-Test*: linearer Trend mit Reduktion (p=0,023 für alters-/geschlechtsadjustierte bzw. p=0,027 für Diabetesdauer-adjustiert)
Vamos et al. 2010, Vereinigtes Königreich (UK) (Vamos et al., 2010)	DM	Jegliche: n=25.238 <sup>†</sup> ; Major: 2004-2005: n=2.084; 2008-2009: n=2.277; Minor: 2004-2005: n=2.768; 2008-2009: n=3.289	Roh	2004: 1,33 <sup>†</sup> ; 2008: 1,44 <sup>†</sup>	2004: 118; 2008: 102	2004: 157; 2008: 149	<b>Major-LEA:</b> Poisson-Test*: nicht-signifikant (p=0,29) <b>Minor-LEA:</b> Poisson-Test*: nicht-signifikant (p=0,66)
	NDM	Jegliche: n=24.249 <sup>†</sup> ; Major: 2004-2005: n=2.963; 2008-09: n=2.731; Minor: 2004-2005: n=2.266; 2008-2009: n=1.966		2004: 0,77 <sup>†</sup> ; 2008: 0,72 <sup>†</sup>	2004: 7,7; 2008: 6,9	2004: 5,9; 2008: 5,0	<b>Major-LEA:</b> Poisson-Test*: nicht-signifikant (p=0,39) <b>Minor-LEA:</b> Poisson-Test*: signifikante Reduktion (p=0,01)

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl Hospitalisierungen mit LEA, Durchschnittsalter (DA), Diabetesdauer (DD)	IR: roh/adjustiert	Minor/Major-Verhältnis (95% CI)	IR Major-LEA gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Minor-LEA gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI): Major-LEA, Minor-LEA
Wrobel et al. 2001, USA (Wrobel et al., 2001)	DM	Major: n=44.599	Roh	NA	369	NA	NA
			Alters-, geschlechts- und ethnicadjustiert (Standard Medicare Population)		383 (360-406)	NA	
	NDM	Major: n=39.111	Roh	NA	39	NA	NA
			Alters-, geschlechts- und ethnicadjustiert (Standard Medicare Population)		38 (35,4-40,6)	NA	

LEA: *Lower extremity amputation* = Amputation der unteren Extremität, DM: Diabetes mellitus, NDM: kein Diabetes mellitus, IDDM: *insulin-dependent diabetes mellitus* = insulinabhängiger Diabetes mellitus, NIDDM: *non-insulin-dependent diabetes mellitus* = nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus, DA: Durchschnittliches Alter der Populationen, DD: Durchschnittliche Diabetesdauer der Populationen, J.: Jahr, Lebensjahr, IR: Inzidenzrate, RR: Relatives Risiko, NA: nicht angegeben, \*Modelle der medizinischen Statistik (Regressions- und Hypothesentests), †selbstgerechnet

## 5.5 Alle Amputationen pro Person

### 5.5.1 A: Jegliche Amputation

Insgesamt sechs Studien berichteten über IRs jeglicher Amputationen mit Zählweise aller Amputationen pro Person (s. Tabelle 12).

#### 1) *Populationen mit DM*

- a) *Adjustierte IR*: Mit Adjustierung nach Alter und Geschlecht reichten die IRs in Populationen mit DM von 167 (Humphrey et al., 1994) bis 928 (van Houtum und Lavery, 1997). Beide Studien erfassten alle Amputationen unabhängig von deren Ursache.
- b) *Rohe IR*: In der Population mit DM reichten die rohen IRs von 319,7 (Aragon-Sanchez et al., 2009) bis 790 pro 100.000 PJ (Larsson et al., 1995).
- c) *Zeittrend*: Zwei Studien zeigten deskriptiv zeitliche Trends von IRs und beschrieben Reduktionen in Populationen mit DM (Canavan et al., 2008, Larsson et al., 1995).

#### 2) *Populationen ohne DM*

- a) *Rohe IR*: In den Populationen ohne DM bestand in Spanien eine rohe IR von 17,1 in 2002 (Aragon-Sanchez et al., 2009).
- b) *Adjustierte IR*: Mit Adjustierung nach Alter und Geschlecht variierten die IRs von 12,3 (1996) bis 22,8 (2000) (Canavan et al., 2008).
- c) *Zeittrend*: In Populationen ohne DM zeigte eine Studie deskriptiv einen Anstieg der IRs im Zeittrend (Canavan et al., 2008).

**Tabelle 12: Inzidenzraten (IRs) pro 100.000 Personenjahre: Zählweise alle Amputationen (LEA), jegliche LEA, in Populationen mit und ohne Diabetes mellitus**

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl LEA, Durchschnittsalter (DA)	IR: roh/adjustiert	IR: gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR: stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Ethnie pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI)
Aragón-Sánchez et al. 2009, Spanien (Aragon-Sanchez et al., 2009)	DM	n=105; DA: 68,8±10,3J.	Roh (regional)	319,7 (258,6-380,8)	20-44J.: 9,8 (3,8-23,4); 45-64J.: 349,8 (224,8-474,8); ≥65J.: 1868,4 (1443,8-2293,0)	NA
	NDM	n=37; DA: 74,1±14,0J.		17,1 (11,6-22,6)	20-44J.: 1,5 (0,5-3,5); 45-64J.: 10,6 (2,12-19,1); ≥65J.: 112,8 (71,8-153,9)	NA
Canavan et al. 2008, Vereinigtes Königreich (UK) (Canavan et al., 2008)	DM	n=223	Altersadjustiert (Europäische Bevölkerung 1993)	1995-1996: 546,3; 1999-2000: 176,0	NA	Deskriptiv: Reduktion
	NDM	n=231		1995-1996: 12,3; 1999-2000: 22,8	NA	Deskriptiv: Anstieg
Humphrey et al. 1994, USA (Humphrey et al., 1994)	DM	n=79 (gesamt) n=73 (NIDDM); n=5 (IDDM) n=1 (sek.DM, siehe Tabelle 1A)	Roh	Gesamt: 375 (297-467); NIDDM: 388 (304-487); IDDM: 283 (92-659)	NA	NA
			Alters- und geschlechtsadjustiert (USA Kaukasische Ethnie 1980)	Gesamt: 167 (98-237); NIDDM: 162 (76-247); IDDM: 337 (35-639)	NA	
Larsson et al. 1995, Schweden (Larsson et al., 1995)	DM	n=387 bei n=294 Patienten; DA: 77J. (von 32-94J.); Männer: 74J. (von 32-94J.); Frauen: 79J. (von 40-94J.)	Roh	1982: 790; 1993: 410	Männer: 1610 (Variation 910 bis 2120); Frauen: 1520 (Variation 620 bis 3050)	Deskriptiv: Reduktion

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl LEA, Durchschnittsalter (DA)	IR: roh/adjustiert	IR: gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR: stratifiziert nach Alter, Geschlecht und Ethnie pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI)
Sambamoorthi et al. 2006, USA (Sambamoorthi et al., 2006)	DM	n=2.997 (Männer 2979, Frauen 18; im Algorithmus III der Studie)	Roh	820	Männer: 830, Frauen: 220; Kaukasische Ethnie: 840; Afroamerikanische Ethnie: 1000; Hispanische Ethnie: 800; Sonstige: 810; Unbekannt: 70	NA
Van Houtum et al. 1997, USA (van Houtum und Lavery, 1997)	DM	n=1.922; DA: 64,8±12,5J.	Altersadjustiert (US-Bevölkerung 1990)	Diagnostizierter DM: 1.576 (1.479-1.674); Diagnostizierter und undiagnostizierter DM: 928 (872-984)	Diagnostizierter DM: Männer: 2443 (2239-2648); Frauen: 994 (899-1090); Kaukasische Ethnie: 1079 (862-1296); Hispanische Ethnie (Mexikaner): 1715 (1601-1829); Afroamerikanische Ethnie: 2594 (2078-3111); Diagnostizierter und undiagnostizierter DM: Männer: 1317 (1221-1412); Frauen: 619 (556-683); Kaukasische Ethnie: 661 (513-809); Hispanische Ethnie (Mexikaner): 1049 (985-1113); Afroamerikanische Ethnie: 1552 (1162-1942)	NA

LEA: *Lower extremity amputation* = Amputation der unteren Extremität, DM: Diabetes mellitus, NDM: kein Diabetes mellitus, IDDM: *insulin-dependent diabetes mellitus* = insulinabhängiger Diabetes mellitus, NIDDM: *non-insulin-dependent diabetes mellitus* = nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus, DA: Durchschnittliches Alter der Populationen, J.: Jahr, Lebensjahr, IR: Inzidenzrate, RR: Relatives Risiko, NA: nicht angegeben, †selbstgerechnet

### 5.5.2 B: Major-Amputation

Insgesamt vier europäische Studien berichteten über IRs von Major-Amputationen mit Zählweise aller Amputationen pro Person (s. Tabelle 13).

Zwei Studien (Calle-Pascual et al., 2001, Canavan et al., 2008) definierten Major-Amputation als Amputation durch und proximal der Tarsometatarsalgelenke, wohingegen zwei andere Studien (Aragon-Sanchez et al., 2009, Larsson et al., 1995) Major-Amputation als Amputation proximal der Sprunggelenksebene definierten.

#### 1) Populationen mit DM

- a) *Rohe IR*: In den Populationen mit DM reichten die rohen IRs von 150 bis 670 pro 100.000 PJ (Larsson et al., 1995).
- b) *Adjustierte IR*: Mit Adjustierung nach Alter und Geschlecht reichten die IRs von 75,8 bis 310,5 pro 100.000 PJ (Canavan et al., 2008).
- c) *Zeittrend*: Insgesamt drei Studien zeigten deskriptiv eine Reduktion der IRs im Zeittrend (Calle-Pascual et al., 2001, Canavan et al., 2008, Larsson et al., 1995). Eine Studie davon getrennt nach Geschlecht mit Reduktionen von 63% bei Frauen und 82,5 % bei Männern (Calle-Pascual et al., 2001).

#### 2) Populationen ohne DM

- a) *Rohe IR*: In den Populationen ohne DM kam eine rohe IR von 11,1 pro 100.000 PJ in 2002 vor (Aragon-Sanchez et al., 2009).
- b) *Adjustierte IR*: Mit Adjustierung nach Alter und Geschlecht reichten die IRs von 8,1 (1999) bis 15,3 pro 100.000 PJ (2000) (Canavan et al., 2008).
- c) *Zeittrend*: Während eine Studie (Canavan et al., 2008) einen Anstieg der IRs im Zeittrend in der Population ohne DM deskriptiv darstellte, zeigte eine andere Studie (Larsson et al., 1995) deskriptiv eine Reduktion.

### 5.5.3 C: Minor-Amputation

Insgesamt zwei europäische Studien (Calle-Pascual et al., 2001, Canavan et al., 2008) berichteten über IRs von Minor-Amputationen mit Zählweise aller Amputationen pro Person und definierten Minor-Amputationen als distal der Tarsometatarsalgelenke (s. Tabelle 13).

#### 1) *Populationen mit und ohne DM*

Eine Studie aus dem Vereinigten Königreich beschrieb nach Alter adjustierte IRs in Populationen mit DM, welche von 100,5 bis 362,9 pro 100.000 PJ reichten (Canavan et al., 2008).

Eine weitere Studie berichtete über geschlechterspezifische rohe und nach Alter und Geschlecht adjustierte IRs in Populationen mit und ohne DM (Calle-Pascual et al., 2001). Dieselbe Studie stellte sowohl für Populationen mit als auch ohne DM, getrennt nach Geschlecht, eine deskriptive Reduktion der IRs im Zeittrend fest (Calle-Pascual et al., 2001).

#### 2) *Minor/Major-Verhältnisse*

In Populationen mit DM bestand ein Minor/Major-Verhältnis von 0,47 (Larsson et al., 1995) bis 1,05 (Canavan et al., 2008) und in Populationen ohne DM von 0,51 (Canavan et al., 2008) bis 0,54 (Aragon-Sanchez et al., 2009).

**Tabelle 13: Inzidenzraten (IRs) pro 100.000 Personenjahre: Zählweise alle Major- oder Minor-Amputationen (LEA), in Populationen mit und ohne DM**

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl LEA	IR: roh / adjustiert	Minor/Major-Verhältnis (95% CI)	IR Major-LEA gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Minor-LEA gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Major-LEA stratifiziert nach Geschlecht pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Minor-LEA stratifiziert nach Geschlecht pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI)
Aragón-Sánchez et al. 2009, Spanien (Aragon-Sanchez et al., 2009)	DM	Jegliche: n=105; Major: n=58; Minor: n=47	Roh (regional)	0,81 <sup>†</sup>	176,6 (131,2-222)	NA	NA	NA	NA
	NDM	Jegliche: n=37; Major: n=24; Minor: n=13		0,54 <sup>†</sup>	11,1 (6,6-15,5)	NA	NA	NA	
Calle-Pascual et al. 2001, Spanien (Calle-Pascual et al., 2001)	DM	Jegliche: n=267 <sup>†</sup> ; Major: NA; Minor: NA	Roh	NA	NA	NA	1989-1993: Männer 72,5; Frauen 24,5; 1994-1996: Männer 42,5; Frauen 14,4; 1997-1999: Männer 12,7; Frauen 9,0	1989-1993: Männer: 60,6; Frauen: 19,0; 1994-1996: Männer: 59,9; Frauen: 18,0; 1997-1999: Männer: 34,0; Frauen: 18,0	<b>Major-LEA:</b> Deskriptiv: Männer: -82,5%, Frauen: -63,3% <b>Minor-LEA:</b> Deskriptiv: Männer: -43,9%, Frauen: -5,3%
			Alters- und geschlechts-adjustiert	NA	NA	1989-1993: Männer: 70,6; Frauen: 15,3; 1994-1996: Männer 41,4; Frauen: 9,0; 1997-1999: Männer: 12,4; Frauen: 5,6	1989-1993: Männer: 58,9; Frauen: 11,9; 1994-1996: Männer: 57,8; Frauen: 11,3; 1997-1999: Männer: 33,1; Frauen: 11,3		

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl LEA	IR: roh / adjustiert	Minor/Major-Verhältnis (95% CI)	IR Major-LEA gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Minor-LEA gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Major-LEA stratifiziert nach Geschlecht pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Minor-LEA stratifiziert nach Geschlecht pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI)
	NDM	Jegliche: n=188 Major: NA; Minor: NA	Roh	NA	NA	NA	1989-1993: Männer: 2,8; Frauen: 2,4; 1994-1996: Männer: 1,1; Frauen: 0,6; 1997-1999: Männer: 1,3; Frauen: 0,9	1989-1993: Männer: 1,4; Frauen: 0,9; 1994-1996: Männer: 0,5; Frauen: 0,1; 1997-1999: Männer: 0,7; Frauen: 0,1	<b>Major-LEA:</b> Deskriptiv: Männer: -48,1%, Frauen: -62,5%; <b>Minor-LEA:</b> Deskriptiv: Männer: -50,0%, Frauen: -88,9%
			Alters- und geschlechts-adjustiert			NA	1989-1993: Männer: 2,7; Frauen: 1,5; 1994-1996: Männer: 1,1; Frauen: 0,4; 1997-1999: Männer: 1,3; Frauen: 0,6	1989-1993: Männer: 1,4; Frauen: 0,6; 1994-1996: Männer: 0,5; Frauen: 0,1; 1997-1999: Männer: 0,7; Frauen: 0,1;	
Canavan et al. 2008, Vereinigtes Königreich (UK) (Canavan et al., 2008)	DM	Jegliche: n=223 Major: NA Minor: NA	Altersadjustiert (Europäische Bevölkerung 1993)	1,05 (0,86-1,26)	1995-1996: 310,5; 1996-1997: 190,2; 1997-1998: 132,9; 1998-1999: 272,8; 1999-2000: 75,8	1995-1996: 253,8; 1998-1999: 362,9; 1999-2000: 100,5	NA	NA	<b>Major-LEA:</b> Deskriptiv: Reduktion <b>Minor-LEA:</b> Deskriptiv: unverändert
	NDM	Jegliche: n=231;		0,51 (0,4-0,64)	1995-1996: 8,7;	NA	NA	NA	

Autor, Jahr, Land	Population	Anzahl LEA	IR: roh / adjustiert	Minor/Major-Verhältnis (95% CI)	IR Major-LEA gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Minor-LEA gesamt pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Major-LEA stratifiziert nach Geschlecht pro 100.000 PJ (95% CI)	IR Minor-LEA stratifiziert nach Geschlecht pro 100.000 PJ (95% CI)	Zeitlicher Trend (95% CI)
		Major: NA; Minor: NA			1996-1997: 9,6; 1997-1998: 12,4; 1998-1999: 8,1; 1999-2000: 15,3				Deskriptiv: Anstieg <b>Minor-LEA:</b> Deskriptiv: NA
Larsson et al. 1995, Schweden (Larsson et al., 1995)	DM	Jegliche: n=387; Major: n=263 <sup>†</sup> ; Minor: n=124	Roh	0,47 <sup>†</sup>	670 zu 150	NA	NA	NA	<b>Major-LEA:</b> Deskriptiv: Reduktion

LEA: *Lower extremity amputation* = Amputation der unteren Extremität, DM: Diabetes mellitus, NDM: kein Diabetes mellitus, IDDM: *insulin-dependent diabetes mellitus* = insulinabhängiger Diabetes mellitus, NIDDM: *non-insulin-dependent diabetes mellitus* = nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus, IR: Inzidenzrate, RR: Relatives Risiko, NA: nicht angegeben, <sup>†</sup>selbstgerechnet

## 5.6 Relatives Risiko (RR)

Basierend auf den IRs von Amputationen der eingeschlossenen Studien (s. Kapitel 5.3, 5.4, 5.5) wurden RRs zwischen der Population mit und ohne DM untersucht (s. Tabelle 14). Lediglich Daten von RRs zu Minor-Amputationen nach Zählweise einer und aller Amputationen pro Person lagen nicht vor. Die RRs wurden entweder von den Studien angegeben oder konnten aus den IRs gebildet werden.

### 1) *Eine Amputation pro Person*

- a) *Eine jegliche Amputation pro Person*: Die RRs reichten von 7,4 (Icks et al., 2009) bis ca. 25,7 (Trautner et al., 2007). Ein signifikanter Zeittrend bestand nicht (Lombardo et al., 2014).
- b) *Eine Major-Amputation pro Person*: In insgesamt acht Studien reichten die RRs nach Zählweise einer Major-Amputation pro Person von RRs von 5,1 (Icks et al., 2009) bis 36,1 (Canavan et al., 2008). Zwei Studien berichteten deskriptiv von einer Reduktion der RRs im Zeittrend (Canavan et al., 2008, Ikonen et al., 2010).

### 2) *Mehrere Amputationen pro Person nach Hospitalisierungen*

- a) *Jegliche Amputationen pro Person nach Hospitalisierungen*: Die RRs reichten von 10,5 (Gregg et al., 2014) bis 41,3 (Almaraz et al., 2012). Eine Studie (Almaraz et al., 2012) berichtete deskriptiv über einen Anstieg des RR im Zeittrend von 31,6%, während vier weitere Studien keine signifikanten Veränderungen feststellten (Buckley et al., 2012, Gregg et al., 2014, Lombardo et al., 2014, Vamos et al., 2010).
- b) *Major-Amputationen pro Person nach Hospitalisierungen*: Die RRs variierten von 10,1 (Wrobel et al., 2001) bis 17,9 (Buckley et al., 2012). Ein signifikanter Zeittrend der RRs war im statistischen Modell nicht nachweisbar (Lombardo et al., 2014).
- c) *Minor-Amputationen pro Person nach Hospitalisierungen*: Die RRs von Minor-Amputationen reichten von 27,0 (Vamos et al., 2010) bis 40,9 (Buckley et al., 2012).

### 3) *Alle Amputationen pro Person*

- a) *Alle jeglichen Amputationen pro Person*: Die RRs reichten von 7,7 (5,0-12,9) bis 46 (25,7-90,6) (Canavan et al., 2008). Ein Zeittrend der RRs wurde nicht untersucht.
- b) *Alle Major-Amputationen pro Person*: Die RRs zwischen Populationen mit und ohne DM lagen in einer britischen Studie zwischen 5,0 und 35,5 (Canavan et al., 2008). Ein Zeittrend der RRs wurde nicht untersucht.

**Tabelle 14: RR, AR und PAR von LEA in Populationen mit und ohne Diabetes, Gesamtpopulation und stratifiziert nach Geschlecht oder Ethnie**

Autor, Jahr, Land	Methode (RR)	Untersuchte LEA nach Zählweise	RR jegliche LEA (95% CI)	RR Major-LEA (95% CI)	RR Minor-LEA (95% CI)	RR stratifiziert nach Geschlecht oder Ethnie (95% CI)	AR, PAR in % (95% CI)	Zeitlicher Trend (RR)
Almaraz et al. 2012, Spanien (Almaraz et al., 2012)	Quotient, adjustiert (Segi/Doll-Bevölkerung)	<u>Hospitalisierung:</u> Jegliche LEA (Tab. 10); Major-LEA (Tab. 11)	1998-2000: 31,4 (27,7–34,2); 2001-2003: 33,1 (29,7–38,0); 2004-2006: 41,3 (37,0–45,1)	NA	NA	Männer: 1998-2000: 28,7 (25,2–32,7); 2001-2003: 31,0 (27,2–38,4); 2004-2006: 42,9 (37,6–48,3); Frauen: 1998-2000: 43,2 (34,9–52,6); 2001-2003: 41,6 (33,9–50,3); 2004-2006: 38,1 (31,0–34,5)	NA	Vergleich erster mit letztem Drei-Jahres-Zeitraum: RR Jegliche LEA: Deskriptiv: gesamt: +31,6%; RR Männer: +49,4%; RR Frauen: -11,9%; RR Minor und RR Major: deskriptiver Anstieg
Aragón-Sánchez et al. 2009, Spanien (Aragon-Sanchez et al., 2009)	Roh (regional)	<u>Alle LEA:</u> Jegliche LEA (Tab. 12) Major-LEA (Tab. 13)	18,6 (12,8-27,1)	15,9 (9,8-25,6)	NA	NA	NA	NA
Buckley et al. 2012, Irland (Buckley et al., 2012)	Cuzick-Test*, Poisson-Test*, altersadjustiert (europäische Bevölkerung)	<u>Hospitalisierung:</u> Jegliche LEA (Tab. 10) Major-LEA (Tab. 11)	2005: 22,3 (19,1-26,1); 2006: 21 (17,8-24,7); 2007: 21,9 (18,8-25,6); 2008: 22 (18,9-25,6);	2005: 14,8 (11,8–18,6); 2006: 11,5 (9,0–14,7); 2007: 13,0 (10,3–16,3); 2008: 22 (18,9-25,6);	2005: 32,7 (26,2-40,9); 2006: 36,1 (28,6-45,6); 2007: 35,5 (28,5-44,1); 2008: 22 (18,9-25,6);	NA	NA	RR Jegliche LEA: Cuzick-Test*: nicht-signifikant (p=0,4); RR Major: deskriptiv; RR Minor: deskriptiv

Autor, Jahr, Land	Methode (RR)	Untersuchte LEA nach Zählweise	RR jegliche LEA (95% CI)	RR Major-LEA (95% CI)	RR Minor-LEA (95% CI)	RR stratifiziert nach Geschlecht oder Ethnie (95% CI)	AR, PAR in % (95% CI)	Zeitlicher Trend (RR)
			2009: 29,2 (24,9-34,3)	17,2 (13,6–21,7); 2009: 17,9 (13,9–23,0)	37,4 (29,8-46,9); 2009: 40,9 (33,0-50,7)			
Canavan et al. 2008, Vereinigtes Königreich (UK) (Canavan et al., 2008)	Quotient, altersadjustiert (Europäische Bevölkerung 1993)	<u>Eine LEA:</u> Major-LEA (Tab. 9)	NA	Erste Major: 1995-1996: 27,5 <sup>†</sup> ; 1996-1997: 16,5 <sup>†</sup> ; 1997-1998: 9,4 <sup>†</sup> ; 1998-1999: 36,1 <sup>†</sup> ; 1999-2000: 5,2 <sup>†</sup>	NA	NA	NA	Deskriptiv: Jegliche: Reduktion; Major: Reduktion
		<u>Alle LEA:</u> Jegliche LEA (Tab. 12)	1995: 46 (25,7-90,6); 2000: 7,7 (5,0-12,9)	1995-1996: 35,5 (18,9-76,8); 1996-1997: 19,8 <sup>†</sup> ; 1997-1998: 10,7 <sup>†</sup> ; 1998-1999: 33,7 <sup>†</sup> ; 1999-2000: 5,0 (2,82-9,43)	NA	NA	NA	Deskriptiv: Major: Reduktion

Autor, Jahr, Land	Methode (RR)	Untersuchte LEA nach Zählweise	RR jegliche LEA (95% CI)	RR Major-LEA (95% CI)	RR Minor-LEA (95% CI)	RR stratifiziert nach Geschlecht oder Ethnie (95% CI)	AR, PAR in % (95% CI)	Zeitlicher Trend (RR)
Chen et al. 2006, Taiwan (Chen et al., 2006)	Quotient, roh (national)	<u>Eine LEA:</u> Jegliche LEA (Tab. 8)	NA	NA	NA	Männer: 9,24 <sup>†</sup> ; Frauen: 11,78 <sup>†</sup>	NA	NA
Fortington et al. 2013, Niederlande (Fortington et al., 2013)	Quotient, roh (regional)	<u>Eine LEA:</u> Major-LEA (Tab. 9)	NA	12,3 (9,7-15,4)	NA	Major-LEA: Männer: 10,0 (7,4-13,4); Frauen: 16,0 (11,1-23,0)	NA	NA
Fosse et al. 2009, Frankreich (Fosse et al., 2009)	Quotient, alters- und geschlechts-adjustiert (Französische Bevölkerung 2003)	<u>Eine LEA:</u> Jegliche LEA (Tab. 8)	11,8 (11,0-12,6) mit traumatisch; 12,9 (12,0-13,9) nicht-traumatisch)	NA	NA	NA	NA	NA
Gregg et al. 2014, USA (Gregg et al., 2014)	Quotient, altersadjustiert (US-Bevölkerung 2000)	<u>Hospitalisierung:</u> Jegliche LEA (Tab. 10)	1990: 18,8 (15,1-22,6); 2000: 18,0 (14,3-21,7); 2010: 10,5 (6,0-15,0)	NA	NA	NA	NA	Deskriptiv: unverändert, p=0,4
Gujral et al. 1993, Vereinigtes Königreich (England) (Gujral et al., 1993)	Quotient; alters- und geschlechts-adjustiert	<u>Eine LEA:</u> Jegliche LEA (Tab. 8)	NA	NA	NA	Jegliche LEA: Kaukasische Ethnie: adjustiert: 9,47 <sup>†</sup> ; Männer: 10,29 <sup>†</sup> ; Frauen: 8,31 <sup>†</sup>	NA	NA

Autor, Jahr, Land	Methode (RR)	Untersuchte LEA nach Zählweise	RR jegliche LEA (95% CI)	RR Major-LEA (95% CI)	RR Minor-LEA (95% CI)	RR stratifiziert nach Geschlecht oder Ethnie (95% CI)	AR, PAR in % (95% CI)	Zeitlicher Trend (RR)
Holman et al. 2012, Vereinigtes Königreich (England) (Holman et al., 2012)	Quotient, roh	<u>Hospitalisierung:</u> Jegliche LEA (Tab. 10)	23,3	NA	NA	NA	NA	NA
Humphrey et al. 1994, USA (Humphrey et al., 1994)	Quotient, roh, alters- und geschlechts-adjustiert (USA Kaukasische Ethnie 1980)	<u>Eine LEA:</u> Jegliche LEA (Tab. 8)	17	NA	NA	NA	61	NA
Icks et al. 2009, Deutschland (Icks et al., 2009)	Quotient, alters- und geschlechts-adjustiert (deutsche Bevölkerung 2004)	<u>Eine LEA:</u> Jegliche LEA (Tab. 8) Major-LEA (Tab. 9)	7,4 (6,3-8,7)	5,1 (3,9-6,6)	NA	Jegliche LEA: Männer: 8,8 (7,3-10,7); Frauen: 5,7 (4,3-7,6); Major: Männer: 5,3 (3,8-7,4); Frauen: 4,5 (3,1-6,6);	Jegliche LEA: AR: gesamt: 86 (84-89); Männer: 89 (86-91); Frauen: 83 (77-87); Major: AR: gesamte DM: 80 (74-85); PAR: gesamt: 51 (46-56); Männer: 59 (54-64);	NA

Autor, Jahr, Land	Methode (RR)	Untersuchte LEA nach Zählweise	RR jegliche LEA (95% CI)	RR Major-LEA (95% CI)	RR Minor-LEA (95% CI)	RR stratifiziert nach Geschlecht oder Ethnie (95% CI)	AR, PAR in % (95% CI)	Zeitlicher Trend (RR)
							Frauen: 40 (30-48)	
Ikonen et al., 2010, Finnland (Ikonen et al., 2010)	Quotient, altersadjustiert	<u>Eine LEA:</u> Major-LEA (Tab. 9)	NA	1997-2007: 7,4 (7,2-7,7)	NA	1997-2007: Männer: 8,9 (8,6-9,3); Frauen: 6,3 (6,1-6,6); 1997-2000: Männer: 11,7 (10,9-12,4); Frauen: 8,8 (8,3-9,3); 2004-2007: Männer: 7,0 (6,5-7,4); Frauen: 4,5 (4,2-4,8)	NA	Deskriptiv: signifikante Reduktion (Männer und Frauen)
Johannesson et al. 2009, Schweden (Johannesson et al., 2009)	Quotient, roh	<u>Eine LEA:</u> Major-LEA (Tab. 9)	NA	8,5 <sup>†</sup>	NA	Frauen: 8,73 <sup>†</sup> ; Männer: 8,21 <sup>†</sup>	NA	NA
Lavery et al. 1996, USA (Lavery et al., 1996)	Quotient, altersadjustiert (US-Bevölkerung 1990)	<u>Hospitalisierung:</u> Jegliche LEA (Tab. 10)	NA	NA	NA	Kaukasische Ethnie: 27,84 (25,35-30,33); Hispanische Ethnie: 25,56 (22,13-29,51);	NA	NA

Autor, Jahr, Land	Methode (RR)	Untersuchte LEA nach Zählweise	RR jegliche LEA (95% CI)	RR Major-LEA (95% CI)	RR Minor-LEA (95% CI)	RR stratifiziert nach Geschlecht oder Ethnie (95% CI)	AR, PAR in % (95% CI)	Zeitlicher Trend (RR)
						Afroamerikanische Ethnie: 14,16 (12,57-15,95)		
Lombardo et al. 2014, Italien (Lombardo et al., 2014)	Poisson-Test*, alters- und geschlechts-adjustiert (Italienische Bevölkerung 2001)	<u>Eine LEA:</u> Jegliche LEA (Tab. 8)	10,95 (9,37-12,81), p<0.001	6,36 (5,60-7,23), p<0.001	19,37 (16,49-22,77), p<0.001	NA	NA	Poisson-Test*: nicht-signifikant
		<u>Hospitalisierung:</u> Jegliche LEA (Tab. 10) Major-LEA (Tab. 11)	NA	NA	NA	NA	NA	Poisson-Test*: nicht-signifikant
Morris et al. 1998, Vereinigtes Königreich (Schottland) (Morris et al., 1998)	Quotient; alters- und geschlechts-adjustiert (schottische Bevölkerung 1994)	<u>Eine LEA:</u> Jegliche LEA (Tab. 8)	12,33 (8,64-17,52)	12,75 (8,43-19,29)	15,72 (9,58-25,80)	Jegliche LEA: Männer: 12,17 (8,74-16,95); Frauen: 10,83 (7,32-16,03); Major: Männer: 15,05 (9,94-22,79); Frauen: 7,76 (5,04-11,95); Minor: Männer: 17,54 (10,98-28,03);	Jegliche LEA: AR: gesamt adjustiert: 92; Frauen: 91,49; Männer: 92,11; PAR: Männer: 30,74; Frauen: 17,99	NA

Autor, Jahr, Land	Methode (RR)	Untersuchte LEA nach Zählweise	RR jegliche LEA (95% CI)	RR Major-LEA (95% CI)	RR Minor-LEA (95% CI)	RR stratifiziert nach Geschlecht oder Ethnie (95% CI)	AR, PAR in % (95% CI)	Zeitlicher Trend (RR)
						Frauen: 14,06 (8,33-23,74)		
Siitonen et al. 1993, Finnland (Siitonen et al., 1993)	Quotient; altersadjustiert (Finnische Bevölkerung >25 J., 1980)	<u>Eine LEA:</u> Jegliche LEA (Tab. 8)	NA	NA	NA	Jegliche LEA: Männer: 10,3; Frauen: 13,8	NA	NA
Trautner et al. 2001, Deutschland (Trautner et al., 2001)	Quotient, Poisson-Test*, alters- und geschlechts-adjustiert (deutsche Bevölkerung 1991)	<u>Eine LEA:</u> Jegliche LEA (Tab. 8) Major-LEA (Tab. 9)	Gesamter Zeitraum: Quotient: 26 (17-39); Poisson-Test: 20,5 (15,84-26,81)	NA	NA	NA	Jegliche LEA: AR: 96 (94-97); PAR: 70 (61-77)	NA
Trautner et al. 2007, Deutschland (Trautner et al., 2007)	Quotient, alters- und geschlechts-adjustiert (deutsche Bevölkerung 1991)	<u>Eine LEA:</u> Jegliche LEA (Tab. 8) Major-LEA (Tab. 9)	Gesamter Zeitraum: 25,685 (17,731-37,787); 1996: 80 (max.); 2003/2004: 9 (min.)	NA	NA	NA	Jegliche LEA: AR: 1996: 99; 2000 und 2004: 89; PAR: 1996: 90; 2004: 49	NA
Vamos et al. 2010, Vereinigtes Königreich (UK) (Vamos et al., 2010)	Poisson-Test*, roh	<u>Hospitalisierung:</u> Jegliche LEA (Tab. 10)	2004-2005: 20,5 (19,7-21,3); 2005-2006: 20,7 (19,9-21,6);	2004-2005: 15,5 (14,7-16,4); 2005-2006: 14,6 (13,8-15,5);	2004-2005: 27,0 (25,5-28,5); 2005-2006: 29,3 (27,7-31,0);	NA	NA	Poisson-Test*: nicht-signifikant für alle LEA, p=0,317

Autor, Jahr, Land	Methode (RR)	Untersuchte LEA nach Zählweise	RR jegliche LEA (95% CI)	RR Major-LEA (95% CI)	RR Minor-LEA (95% CI)	RR stratifiziert nach Geschlecht oder Ethnie (95% CI)	AR, PAR in % (95% CI)	Zeitlicher Trend (RR)
			2006-2007: 20,9 (20,1-21,8); 2007-2008: 21,0 (20,2-21,8); 2008-2009: 21,2 (20,4-22,1)	2006-2007: 14,2 (13,4-15,1); 2007-2008: 14,4 (13,6-15,2); 2008-2009: 14,9 (14,1-15,7)	2006-2007: 30,2 (28,5-31,9); 2007-2008: 30,4 (28,7-32,2); 2008-2009: 29,9 (28,3-31,7)			
Van Houtum et al. 1996, Niederlande (Titel: <i>Regional variation...</i> ) (van Houtum und Lavery, 1996b)	Quotient, altersadjustiert (Niederländische Bevölkerung 1992)	<u>Hospitalisierung:</u> Jegliche LEA (Tab. 10)	National: 20,2; Regional: 7,87-45,17	NA	NA	NA	NA	NA
Van Houtum et al. 1996, Niederlande (Titel: <i>The impact of diabetes...</i> ) (van Houtum et al., 1996)	Quotient, altersadjustiert (Niederländische Bevölkerung 1992)	<u>Hospitalisierung:</u> Jegliche LEA (Tab. 10)	20,3 (99,9% CI, 18,5-22,5)	NA	NA	Männer: 20,52 (99,9% CI, 18,13-23,34); Frauen: 19,81 (99,9% CI, 17,16-22,87)	NA	NA
Van Houtum et al. 1996, Niederlande und USA (Kalifornien) (Titel: <i>Outcomes associated...</i> ) (van Houtum und Lavery, 1996a)	Quotient, altersadjustiert (Niederländische Bevölkerung 1991)	<u>Hospitalisierung:</u> Jegliche LEA (Tab. 10)	Niederlande: 19,7; Kalifornien: 23,7	NA	NA	NA	NA	NA

Autor, Jahr, Land	Methode (RR)	Untersuchte LEA nach Zählweise	RR jegliche LEA (95% CI)	RR Major-LEA (95% CI)	RR Minor-LEA (95% CI)	RR stratifiziert nach Geschlecht oder Ethnie (95% CI)	AR, PAR in % (95% CI)	Zeitlicher Trend (RR)
Wrobel et al. 2001, USA (Wrobel et al., 2001)	Quotient, alters- und geschlechts-adjustiert (Standard Medicare Population)	<u>Hospitalisierung:</u> Major-LEA (Tab. 11)	NA	10,1 <sup>†</sup>	NA	NA	NA	NA

LEA: *Lower extremity amputation* = Amputation der unteren Extremität, DM: Diabetes mellitus, NDM: kein Diabetes mellitus, IDDM: *insulin-dependent diabetes mellitus* = insulinabhängiger Diabetes mellitus, NIDDM: *non-insulin-dependent diabetes mellitus* = nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus, DA: Durchschnittliche Alter der Populationen, DD: Durchschnittliche Diabetesdauer der Populationen, J.: Jahr, Lebensjahr, IR: Inzidenzrate, RR: Relatives Risiko, PAR: Populationsattributables Risiko, AR: Attributables Risiko, NA: nicht angegeben, \*Modelle der medizinischen Statistik (Regressions- und Hypothesentests), <sup>†</sup>selbstgerechnet

## 5.7 Risikofaktoren für Inzidenzen von Amputationen

### 5.7.1 Lebensalter

Insgesamt 13 Studien untersuchten IRs in verschiedenen Altersgruppen und zeigten überwiegend einen Anstieg der IRs mit dem Alter, der unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit und dem DM-Status auftrat. Der Anstieg betrug deskriptiv in Populationen mit DM im Vergleich der Altersgruppe um das 45. Lebensjahr zu den über 84-Jährigen um das ca. 2- (Chen et al., 2006) bis 13-fache (Johannesson et al., 2009). In Populationen ohne DM betrug der Anstieg der IRs im Vergleich der Altersgruppe um das 45. Lebensjahr zu den über 80-Jährigen deskriptiv um das 4- (Chen et al., 2006) bis 82-fache (Icks et al., 2009) und war gegenüber den Populationen mit DM ausgeprägter.

In allen Studien stiegen die IRs sukzessive mit steigendem Lebensalter. Lediglich in einer Studie der indianischen Ethnie stiegen die IRs nicht mit steigendem Lebensalter an, sondern zeigten deskriptiv in allen untersuchten Subgruppen (alle Personen, Männer, Frauen) in der Altersgruppe über 65 Jahren im Vergleich zur mittleren Altersgruppe von 45 bis 64 Jahren fallende IRs (Humphrey et al., 1996). Weitere Ausnahmen mit fallenden IRs in einzelnen Subgruppen lagen in vier Studien vor (Almaraz et al., 2012, Chen et al., 2006, Gregg et al., 2014, Morris et al., 1998).

### 5.7.2 Geschlecht

Der Risikofaktor Geschlecht wurde mit RRs zwischen Männern und Frauen in Populationen mit und ohne DM untersucht. Entweder waren RRs berichtet oder wurden anhand der IRs berechnet. Insgesamt 24 Studien berücksichtigten den Risikofaktor Geschlecht.

In allen untersuchten Gruppen zeigten die Studien ein höheres Amputationsrisiko mit höheren IRs in männlichen Populationen. Das männliche Geschlecht war insgesamt mit einem etwa 2-fach erhöhten RR für Amputationen gegenüber dem weiblichen Geschlecht verbunden (Icks et al., 2009, Trautner et al., 2007, Trautner et al., 2001).

Die nachträglich berechneten RR (Quotient aus den IRs von Männern und Frauen) lagen in Populationen mit DM zwischen 1,3 (Chen et al., 2006, Humphrey et al., 1996) und 5 (Calle-Pascual et al., 2001) sowie in Populationen ohne DM mehrheitlich bei ca. 2 (van Houtum und Lavery, 1996b, van Houtum et al., 1996, Siitonen et al., 1993, van Houtum und Lavery, 1997). Nur zwei Studien berichteten deskriptiv in Populationen ohne DM über höhere IRs bei Frauen gegenüber Männern (Johannesson et al., 2009, Morris et al., 1998).

Im Zeittrend der RRs zwischen Populationen mit DM und ohne DM berichtete eine Studie deskriptiv über eine Zunahme des RR bei Männern um 49,4 % und eine Reduktion des RR bei Frauen um 11,9 % (Almaraz et al., 2012). In derselben Studie zeigte der Zeittrend der IRs dieselbe Entwicklung (Almaraz et al., 2012). Drei weitere Studien zeigten jedoch sowohl bei Männern als auch Frauen Reduktionen der IRs im Zeittrend, davon drei Studien deskriptiv (Calle-Pascual et al., 2001, Gregg et al., 2014, van Houtum und Lavery, 1997) und eine Studie nach Poisson-Test (Trautner et al., 2007).

### 5.7.3 Ethnische Zugehörigkeit

In allen Studien war die kaukasische Population als die mehrheitliche Bevölkerungsgruppe anzusehen, weshalb diese als Referenzgruppe gilt. Insbesondere Populationen der afroamerikanischen und indianischen Ethnie wiesen gegenüber der kaukasischen Ethnie ein höheres Risiko für Amputationen auf. Alle sechs Studien zu Angaben über das Amputationsrisiko der afroamerikanischen Ethnie berichteten über erhöhte IRs im Vergleich zur kaukasischen und hispanischen Ethnie (Cook et al., 2014, Gregg et al., 2014, Lavery et al., 1996, Sambamoorthi et al., 2006, Tseng et al., 2011, van Houtum und Lavery, 1997). Die nachträglich berechneten RRs verglichen zur kaukasischen Ethnie mit DM betragen zwischen 1,2 (Tseng et al., 2011) und 2,5 (van Houtum und Lavery, 1997).

In afroamerikanischen Populationen ohne DM war das nachträglich berechnete RR sogar bis 4-fach erhöht (Lavery et al., 1996).

Ethnie ist ein assoziierter Faktor, wobei sich in indianischen Populationen in insgesamt drei Studien deskriptiv höhere IRs fanden als in kaukasischen Populationen (Humphrey et al., 1996, Lee et al., 1993, Valway et al., 1993). Die verschiedenen indianischen Populationen waren jedoch sehr heterogen untereinander wie eine Studie mit einer Variation der IRs um das bis zu 3-fache hervorhob (Valway et al., 1993).

Angaben zum Risiko der hispanischen Ethnie für Amputationen waren in den untersuchten Studien widersprüchlich. Von insgesamt fünf Studien über das Amputationsrisiko in der hispanischen Ethnie berichteten zwei Studien niedrigere IRs in der hispanischen Ethnie (Lavery et al., 1996, Tseng et al., 2011). Eine Studie nannte keinen Unterschied zur kaukasischen Ethnie (Sambamoorthi et al., 2006). Zwei Studien erfassten deskriptiv IRs von Amputationen, welche höher als in der kaukasischen Ethnie, allerdings geringer als in der afroamerikanischen Ethnie waren (Cook et al., 2014, van Houtum und Lavery, 1997). Das nachträglich berechnete RR verglichen zur kaukasischen Ethnie war bis 1,6 in Populationen mit DM erhöht (van Houtum und Lavery, 1997).

Allein die ethnische Zugehörigkeit zur asiatischen Ethnie hatte einen protektiven Einfluss auf das Amputationsrisiko: Die IRs betragen deskriptiv nur etwa ein Viertel verglichen zur kaukaschen Ethnie (Gujral et al., 1993). Insgesamt scheint die Zugehörigkeit zur asiatischen Ethnie einen protektiven Einfluss auf das Amputationsrisiko zu haben (Gujral et al., 1993, Chen et al., 2006, Holman et al., 2012).

# 6 Diskussion

## 6.1 Ergebnisse und Einflussfaktoren

### 6.1.1 Hauptergebnisse

Bereits Ende der 1980er Jahre rückten Amputationen der unteren Extremität als schwerwiegende Komplikation des DM ins Blickfeld der Forschung. Die St.Vincent-Deklaration gab damals das Ziel einer Reduktion der Amputationen um die Hälfte innerhalb von fünf Jahren aus (Saint Vincent declaration, 1990). Auch in jüngerer Vergangenheit blieb die Reduktion von Amputationen ein wichtiges Gesundheitsziel wie nationale Strategiepapiere mit *Healthy people* in den USA 2020 und die *Australian Diabetes Strategy 2016-2020* zeigten (Australian Diabetes Strategy, 2017, Healthy People, 2010).

Unklar blieb jedoch, ob die Interventionen in der Gesundheitsversorgung Amputationen im zeitlichen Verlauf tatsächlich reduzieren konnten. Bereits frühere Übersichtsarbeiten wie von Moxey (Moxey et al., 2011) legten Hinweise für Reduktionen von Amputationen vor.

Es fehlte jedoch eine systematische Übersichtsarbeit mit dem Einschluss von populationsbasierten Studien. Diese systematische Übersichtsarbeit schloss diese Forschungslücke und identifizierte insgesamt 38 populationsbasierte Studien bis zum Jahr 2014, die über die Zielparameter IRs, RRs und Zeittrends von Amputationen in Populationen mit und ohne DM berichteten.

In den eingeschlossenen Studien waren die IRs, wie bereits in früheren Publikationen, in Populationen mit DM gegenüber Populationen ohne DM durchgehend erhöht (Jeffcoate und van Houtum, 2004, Moxey et al., 2011). Insbesondere Minor-Amputationen traten in Populationen mit DM häufiger auf. Signifikante Zeittrends zeigten eine Reduktion von Major-Amputationen in Populationen mit DM. Für Minor-Amputationen konnte hingegen kein einheitlicher Zeittrend gezeigt werden. Risikofaktoren für Amputationen waren steigendes Lebensalter, männliches Geschlecht (zweifaches Risiko gegenüber dem weiblichen Geschlecht) und Zugehörigkeit zu ethnischen Minderheiten wie der afroamerikanischen und indianischen Ethnie (vierfaches respektive dreifaches Risiko gegenüber der kaukasischen Ethnie).

Jedoch war die Interpretation der epidemiologischen Maßzahlen IRs und RRs sowie des Zeittrends aufgrund der nicht einheitlichen Definitionen von Amputationen hinsichtlich anatomischer Höhe (Minor, Major, Jegliche), Zählweise (eine Amputation pro Person, mehrere Amputationen pro Person auf Basis von Hospitalisierungen, alle LEA pro Person) und Ursachen erschwert.

Diese Heterogenität erschwerte auch in dieser systematischen Übersichtsarbeit die Interpretation der Ergebnisse. Gruppen von Studien mit ähnlichem Studiendesign, Definitionen von Amputationen und Darstellung epidemiologischer Maße halfen beim Vergleich der Studien in dieser systematischen Übersichtsarbeit. So konnten trotz der Heterogenität der Studien IRs und RRs von Amputationen sowie zeitliche Trends und Risikofaktoren wie Lebensalter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit untersucht werden. Im Folgenden werden die Faktoren mit dem größten Einfluss auf die IRs von Amputationen in dieser systematischen Übersichtsarbeit detailliert betrachtet.

### 6.1.2 Relatives Risiko (RR) und Diabetes-Status (DM-Status)

Den größten Einfluss auf das Amputationsrisiko hatte in den eingeschlossenen Studien der DM-Status, welcher sich im relativen Risiko (RR) von Populationen mit DM gegenüber Populationen ohne DM (mehrheitlich etwa zweifach erhöht) offenbarte.

Eine Studie berichtete jedoch auch über ein bis 46-fach erhöhtes RR in Populationen mit DM gegenüber Populationen ohne DM, bezogen auf adjustierte Daten aller, jeglicher Amputationen (Canavan et al., 2008).

Nach anatomischer Höhe der Amputationen präsentierten Studien mit Minor-Amputationen höhere RRs gegenüber Studien mit Major-Amputationen (Buckley et al., 2012, Lombardo et al., 2014, Morris et al., 1998, Vamos et al., 2010). Dies war vor allem in der Gruppe mit Zählweise von Amputationen pro Person auf Basis von Hospitalisierungen zu sehen (Buckley et al., 2012, Vamos et al., 2010). Insgesamt lagen die RRs von Amputationen jeglicher anatomischer Höhe mehrheitlich zwischen den RRs von Major- und Minor-Amputationen (Buckley et al., 2012, Lombardo et al., 2014, Vamos et al., 2010).

Erhöhte RRs von Minor- gegenüber Major-Amputationen in Populationen mit DM waren zu erwarten, da Minor-Amputationen typischerweise bei Patienten mit DM auftreten: So lag der Anteil von Minor-Amputationen mit koprävalentem DM in Deutschland 2014 bei 85,6 %, während der Anteil von Major-Amputationen mit koprävalentem DM bei nur 63,7 % lag (Kroger et al., 2017).

In den Untersuchungen der RRs nach Geschlechtern (RR Männer mit DM / Männer ohne DM; RR Frauen mit DM / Frauen ohne DM) konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Vier Studien beschrieben höhere RRs bei Männern (Gujral et al., 1993, Icks et al., 2009, Ikonen et al., 2010, Morris et al., 1998), drei Studien höhere RRs bei Frauen (Chen et al., 2006, Fortington et al., 2013, Siitonen et al., 1993) und in weiteren drei Studien vergleichbar hohe RRs (Almaraz et al., 2012, van Houtum et al., 1996, Johannesson et al.,

2009). Auch die Unterscheidung nach anatomischer Höhe erbrachte keine Unterschiede der RRs zwischen Männern und Frauen. Die RRs getrennt nach ethnischer Zugehörigkeit zeigten höhere RRs in der kaukasischen und hispanischen Ethnie gegenüber der afroamerikanischen Ethnie (Lavery et al., 1996).

Eine eindeutige Aussage zum Zeittrend der RRs zwischen der Population mit und ohne DM war aufgrund der widersprüchlichen Angaben und der geringen Studienzahl nicht möglich. Zwei Studien widerlegten einen Zeittrend für alle Amputationshöhen im Poisson-Test (Lombardo et al., 2014, Vamos et al., 2010) und eine weitere Studie mittels Cuzick-Test (Buckley et al., 2012). Auch auf deskriptiver Ebene blieb der Zeittrend von jeglichen Amputationen und Major-Amputationen widersprüchlich (Canavan et al., 2008, Gregg et al., 2014, Ikonen et al., 2010, van Belle et al., 2011). Weitere Studien über den Zeittrend der RRs zwischen Populationen mit und ohne DM bleiben demnach erforderlich.

Auch die Stratifizierung des DM-Typs kann einen Einfluss auf die Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeit haben. Insgesamt 34 von 38 eingeschlossenen Studien untersuchten DM ohne Stratifizierung nach den häufigsten DM-Typen 1 und 2.

Die vier restlichen Studien stratifizierten detaillierter nach Insulinabhängigkeit, d.h. *Insulin-dependent DM* (IDDM) bzw. *Insulin-treated DM* (ITDM) und *Non-insulin-dependent DM* (NIDDM) bzw. *Non-insulin-treated DM* (NITDM) (Humphrey et al., 1996, Humphrey et al., 1994, Valway et al., 1993, Lee et al., 1993). Obwohl eine Zuordnung von IDDM und NIDDM zu den DM-Typen 1 und 2 entfiel, konnte man zumindest den DM-Typ 1 aufgrund seines absoluten Insulinmangels der Gruppe IDDM zurechnen. In der Gruppe einer jeglichen Amputation pro Person waren die IRs in den NIDDM-Populationen in drei von vier Studien höher als in den IDDM-Populationen (Humphrey et al., 1996, Valway et al., 1993, Lee et al., 1993). Einer der Hauptgründe für höhere IRs bei NIDDM (nur DM-Typ 2) könnte das höhere Lebensalter und damit einhergehende Morbiditäten gegenüber Patienten mit IDDM (DM-Typ 1, auch Typ 2) sein (RKI, 2019). So haben Patienten mit DM-Typ 2 gegenüber DM-Typ 1 ein bis zu dreifach erhöhtes Risiko für makrovaskuläre Komplikationen wie den Myokardinfarkt oder die PAVK (Rumenapf und Morbach, 2017). Allerdings gehörten die vier Studien über NIDDM und IDDM zu den ältesten eingeschlossenen Publikationen dieser systematischen Übersichtsarbeit, sodass diese Daten kritisch zu bewerten sind.

Neben dem DM-Typ schien auch der Therapie- oder Hospitalisierungs-Status ein weiterer Risikofaktor für höhere IRs von Amputationen zu sein, welcher mit einer höheren Morbidität

der hospitalisierten Patienten gegenüber ambulanten Patienten mit DM zusammenhängen könnte (Venermo et al., 2013, Larsson et al., 1995). Zudem beschrieben Studien mehr Komplikationen mit zunehmender Erkrankungsdauer des DM (Schofield et al., 2009). Ähnlich wie bei ambulant therapierten Patienten mit DM wiesen Studien mit Einschluss des unbekanntem, undiagnostizierten DM niedrigere IRs von Amputationen gegenüber dem bekanntem DM auf (Calle-Pascual et al., 2001, van Houtum und Lavery, 1997). Aus dem scheinbar geringeren Risiko für Amputationen in der Gruppe des unbekanntem, undiagnostizierten DM lässt sich jedoch keine geringere Mortalität ableiten: Laut einer Übersichtsarbeit lag deutschlandweit die Mortalität von Patienten mit bekanntem und unbekanntem DM in einem vergleichbaren Niveau, einzig Patienten mit Prädiabetes hatten eine geringere Mortalität als Patienten mit bekanntem DM (Heidemann und Scheidt-Nave, 2017).

### 6.1.3 Geschlecht und Lebensalter

Ein Risikofaktor für Amputationen war das männliche Geschlecht mit einem 1,3-fach bis 5-fach erhöhtem Amputationsrisiko gegenüber dem weiblichen Geschlecht in Populationen mit DM (Calle-Pascual et al., 2001, Chen et al., 2006, Humphrey et al., 1996, Icks et al., 2009). Auch in Populationen ohne DM war das Amputationsrisiko bei Männern etwa 2-fach erhöht (Almaraz et al., 2012, Icks et al., 2009). Diese Beobachtung deckte sich mit früheren Ergebnissen über den Einfluss des Geschlechts auf das Amputationsrisiko (Peek, 2011). Eine Erklärung könnte die höhere Prävalenz von gesundheitlichen Risikofaktoren in der männlichen gegenüber der weiblichen Population sein. So waren beispielsweise in Deutschland 2014/15 laut Robert-Koch-Institut der Tabakrauch- (27 % zu 20,8 %) und Alkoholkonsum (18,2 % zu 13,8 %) sowie in einer weiteren Studie auch Übergewicht (43,3 % zu 28,8 %) beim männlichen Geschlecht weiter verbreitet (Schienkiewitz et al., 2017, Zeiher et al., 2017, Lange et al., 2017).

Ein Risikofaktor war das steigende Lebensalter, welches erwartungsgemäß mit steigenden IRs von Amputationen einherging. Neben der längeren Erkrankungsdauer von DM könnte eine Zunahme von Morbiditäten und kardiovaskulären Risikofaktoren mit steigendem Lebensalter ein Grund für steigende IRs von Amputationen sein (Schofield et al., 2009).

In den eingeschlossenen Studien waren in Populationen ohne DM ein geringerer Anstieg der IRs im jungen und mittleren Lebensalter und mit steigendem Lebensalter ein größerer Anstieg der IRs verglichen mit Populationen mit DM auffällig (Almaraz et al., 2012, Gregg et al., 2014, Shamliyan, 2013, Chen et al., 2006, Icks et al., 2009, Siitonen et al., 1993, Valway et al., 1993).

Der Anstieg der IRs von Amputationen mit dem Lebensalter könnte in Populationen ohne DM bei fehlendem, koprävalenten DM auf der Prävalenz einer pAVK beruhen. Schließlich gilt eine pAVK, nicht nur bei Patienten mit DM, als ein Hauptrisikofaktor für die Entstehung peripherer Neuropathien und Fußulzerationen (Schaper et al., 2017, Volmer-Thole und Lobmann, 2016). Die pAVK ist durch eine mit dem Lebensalter steigende Prävalenz gekennzeichnet, welche insgesamt zwischen 3 bis 10 % liegt und bei über 70-Jährigen auf über 15-20 % ansteigt (S3-Leitlinie pAVK, 2015). Eine DM-Erkrankung erhöht wiederum das Risiko eine pAVK zu entwickeln um das 3- bis 4-fache (S3-Leitlinie pAVK, 2015). Die Amputationsraten waren laut einer kalifornischen Studie bei Männern mit DM und pAVK um das 5-fache und bei Frauen um das 2,5-fache gegenüber Patienten mit DM ohne pAVK erhöht (Humphries et al., 2016). Neben dem steigenden Lebensalter schien somit auch das Geschlecht eine Rolle für das Amputationsrisiko bei Patienten mit pAVK und DM zu spielen (Humphries et al., 2016).

Eine Studienpopulation, in welcher die beiden Risikofaktoren Lebensalter und männliches Geschlecht kombiniert vorlagen, waren die US-Veteranen. In den eingeschlossenen Studien waren 98 % der Veteranen-Population männlich und im Median 63,8 Jahre alt (Tseng et al., 2011, Sambamoorthi et al., 2006). Die Datenlage war aufgrund der standeseigenen Gesundheitsversorgung der *Veteran Healthcare Administration* (VHA) günstig und wies große Populationen mit hohen Fallzahlen von Amputationen auf (Tseng et al., 2011). In beiden Studien zu Veteranen waren die rohen IRs deutlich höher als in Populationen mit DM in Studien ohne Stratifizierung nach Veteranen-Status (Sambamoorthi et al., 2006, Tseng et al., 2011).

Ursächlich für das erhöhte Amputationsrisiko in Veteranen-Populationen könnte ein riskanterer Lebensstil gegenüber der restlichen Bevölkerung sein, der mit erhöhtem Substanzmissbrauch und vermehrten Komorbiditäten wie Übergewicht einhergeht (Hoerster et al., 2012). Weitere Faktoren könnten zudem ein erschwerter Zugang zu Gesundheitsleistungen oder eine geringere Inanspruchnahme sein, die mit den von den Veteranen beklagten Stigmatisierungen und Benachteiligungen zusammenhängen könnten (Misra-Hebert et al., 2015).

#### 6.1.4 Ethnische Zugehörigkeit

Weiterer Risikofaktor für Amputationen war die ethnische Zugehörigkeit, insbesondere zur afroamerikanischen und indianischen Ethnie. Das RR zwischen afroamerikanischer und kaukasischer Ethnie mit DM betrug zwischen 1,2 (Tseng et al., 2011) und 2,5 (van Houtum und Lavery, 1997). In afroamerikanischen Populationen ohne DM war das RR sogar bis 4-fach erhöht (Lavery et al., 1996). Lediglich eine Studie aus dem Vereinigten Königreich erfasste eine negative Korrelation von IRs von Amputationen und des Anteils der afrikanischstämmigen Ethnie an der Gesamtbevölkerung, welche jedoch im Regressionsmodell nicht signifikant war (Holman et al., 2012).

In einer Studie mit verschiedenen indianischen Ethnien zeigte sich eine große Variation der IRs mit teilweise 3-fach erhöhtem Risiko gegenüber der kaukasischen Ethnie (Valway et al., 1993). Aufgrund der verschiedenen Ureinwohnerpopulationen in verschiedenen Ländern, der begrenzten Populationsgröße und geringen Studienzahl mit zudem älteren Erscheinungsjahren ist eine Interpretation des Amputationsrisikos und damit ein Vergleich mit anderen Populationen nur begrenzt möglich.

In ethnischen Minderheiten könnten dem erhöhten Amputationsrisiko höhere Prävalenzen des DM, weiterer Komorbiditäten und kardiovaskulärer Risikofaktoren zu Grunde liegen.

So litten 2018 in den USA mit 16,6 % in der indianischen Ethnie und 11,4 % in der afroamerikanischen Ethnie deutlich mehr Menschen an einem DM gegenüber 8,3 % in der kaukasischen Ethnie (Blackwell und Villarreal, 2018). In der Altersgruppe über 55 Jahren stieg die Prävalenz des DM in der indianischen Ethnie bis auf 42 % gegenüber 16 % in der gleichaltrigen kaukasischen Ethnie in einer zwischen 2006 und 2008 durchgeführten Studie (Goins und Pilkerton, 2010). Auch kardiovaskuläre Risikofaktoren wie die Adipositas traten mit 46,8 % in der afroamerikanischen Ethnie häufiger als mit 37,9 % in der kaukasischen Ethnie auf, wie Daten aus 2015 und 2016 zeigten (Hales et al., 2017).

Eine weitere Ursache könnte der limitierte Zugang ethnischer Minderheiten zum Gesundheitssystem sein, welcher sich in niedrigen Krankenversicherungsquoten manifestiert.

So waren laut der *Kaiser Family Foundation* (KFF) im Jahr 2017 in den USA etwa 22 % der Angehörigen der indianischen Ethnie, 18,9 % der hispanischen Ethnie und 11,1 % der afroamerikanischen Ethnie unversichert (KFF, 2018). In der kaukasischen und asiatischen Ethnie waren im Vergleich mit 7,3 % respektive 7,2 % weniger unversichert (KFF, 2018).

Eine weitere Ursache für die erhöhte Prävalenz von Risikofaktoren und den limitierten Zugang zum Gesundheitswesen könnte ein niedriger sozioökonomischer Status sein.

Insbesondere Bildungsstand und Einkommen waren laut Daten aus 2008 bis 2010 in der

hispanischen und afroamerikanischen Ethnie geringer, wohingegen Angehörige der asiatischen Ethnie den höchsten Anteil an Universitätsabschlüssen und das höchste mediane Einkommen, sogar gegenüber der kaukasischen Ethnie, aufwiesen (Williams et al., 2016). Ferner weisen asiatische Ethnien geringere Prävalenzen von pAVK und peripherer Neuropathie auf (Abbott et al., 2010, Sebastianski et al., 2014). Diese Faktoren könnten die niedrigen IRs von Amputationen in der asiatischen Ethnie in dieser systematischen Übersichtsarbeit untermauern, sodass die Zugehörigkeit zur asiatischen Ethnie scheinbar einen protektiven Einfluss auf das Amputationsrisiko hat (Gujral et al., 1993, Chen et al., 2006, Holman et al., 2012).

Widersprüchlich hingegen war das Amputationsrisiko der hispanischen Ethnie verglichen mit der kaukasischen Ethnie. In drei Studien von insgesamt fünf Studien waren die IRs von Amputationen höher (Tseng et al., 2011, Cook et al., 2014, van Houtum und Lavery, 1997). In zwei anderen Studien waren die IRs jedoch niedriger als in der kaukasischen Ethnie (Sambamoorthi et al., 2006, Lavery et al., 1996). Ursächlich für die widersprüchlichen Ergebnisse zu hispanischen Ethnie könnten regionale Variationen oder statistische Schwankungen sein. So berichteten Cook und Lavery aus den US-Bundesstaaten Massachusetts und Kalifornien, ein aktueller landesweiter Überblick fehlte hingegen (Cook et al., 2014, Lavery et al., 1996). Zudem berichteten zwei Studien lediglich über ethnische Minderheiten in der US-Veteranen-Population (Cook et al., 2014, Lavery et al., 1996, Sambamoorthi et al., 2006, Tseng et al., 2011) Insgesamt wies die hispanische Ethnie ähnlich wie die afroamerikanische Ethnie hohe Prävalenzen von DM, kardiovaskulären Risikofaktoren und Substanzmissbrauch, verglichen zur kaukasischen Ethnie, auf (Blackwell und Villarroel, 2018, Evans et al., 2017, Hales et al., 2017). Zudem waren Angehörige der hispanischen Ethnie häufiger ohne Krankenversicherung sowohl gegenüber der kaukasischen als auch der afroamerikanischen Ethnie (18,9 % gegenüber 7,3 % und 11,1 %) (KFF, 2018). Somit besteht weiterer Forschungsbedarf zum widersprüchlichen Amputationsrisiko der hispanischen Ethnie.

#### 6.1.5 Geografische Unterschiede: nationaler und internationaler Vergleich

Ein vollständiger, weltweiter Vergleich der IRs von Amputationen, war aufgrund der ungleichen Verteilung der Studien nicht möglich. Mit 26 Studien kamen die meisten aus Europa, gefolgt von den USA mit elf Studien. Lediglich zwei Studien waren nicht von diesen Kontinenten und berichteten aus Taiwan und Australien. Studien aus Afrika, Südamerika oder dem arabischen Raum fehlten gänzlich (s. Tabelle 2). Ein geografischer Vergleich bot sich

aufgrund der Vielzahl an Studien scheinbar zwischen den USA und Europa an (s. Tabelle 2). Aufgrund der oben beschriebenen Heterogenität der Studien und der unterschiedlichen ethnischen Zusammensetzung mit einem hohen Anteil afroamerikanischer und hispanischer Bevölkerungsgruppen in den USA war bei diesem Vergleich jedoch Vorsicht geboten. In der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit lagen Hinweise für höhere IRs in den USA gegenüber Europa vor: Insbesondere nach Zählweise jeglicher Amputationen pro Person nach Hospitalisierung berichteten insgesamt sechs Studien aus den USA mit bis 5-fach erhöhten adjustierten IRs in Populationen mit DM gegenüber europäischen Studien (Cook et al., 2014, Gregg et al., 2014, Lavery et al., 1996, Valway et al., 1993, van Houtum und Lavery, 1996a, van Houtum und Lavery, 1997). Einen direkten Vergleich ermöglichten insbesondere Studien von Van Houtum, welche in Europa und den USA ähnliche Methoden anwandten (van Houtum und Lavery, 1996a, van Houtum und Lavery, 1996b, van Houtum und Lavery, 1997, van Houtum et al., 1996, van Houtum et al., 2004). So waren die IRs in einer Studie von Van Houtum (van Houtum und Lavery, 1996a) in den USA ca. 1,4-fach gegenüber den Niederlanden erhöht, obwohl in den Niederlanden das mediane Alter der Population mit 71,1 Lebensjahren etwa 6,3 Jahre höher als in Kalifornien war. Auch in Populationen ohne DM waren die IRs in den USA etwa 3,3-fach gegenüber Europa erhöht (Almaraz et al., 2012, Gregg et al., 2014).

Neben dem im vorherigen Unterkapitel beschriebenen Risikofaktor der Zugehörigkeit zur afroamerikanischen und hispanischen Ethnie könnte auch eine höhere Multimorbidität der Population in den USA eine Rolle für das erhöhte Amputationsrisiko spielen:

Im Jahr 2016 waren in den USA in der Allgemeinbevölkerung Erkrankungen wie die Adipositas laut dem *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) in den USA mit einer Prävalenz von 39,8 % weit verbreitet (Hales et al., 2017). In Deutschland lag hingegen die Prävalenz von Adipositas nur bei 18,1 % in 2015 (Schienkiewitz et al., 2017).

Zur Multimorbidität der US-Bürger könnte auch die Struktur der Krankenversicherung beitragen. In den USA flossen im Jahr 2016 17,8 % des Bruttoinlandprodukts in das Gesundheitssystem, während der Anteil in anderen Industrienationen ca. 10 % betrug (Papanicolas et al., 2018). Dennoch war die Krankenversicherungsquote mit nur 90 % im Vergleich zu anderen Industrieländern mit 99-100 % niedriger (Papanicolas et al., 2018). Die Unversicherten erhalten gemäß dem *Emergency Medical Treatment and Labor Act* (EMTALA) in den USA nur eine Notfallversorgung, sodass Vorsorgeleistungen oder Behandlungen nicht notfallbedürftiger Anlässe, z. B. der Versorgung des DFS und des DM, entfallen (Hsuan et al., 2018).

### 6.1.6 Zeittrends und Minor/Major-Verhältnisse

Frühere Übersichtsarbeiten trafen keine präzisen Aussagen zum Zeittrend der IRs von Amputationen. So waren beispielsweise Baseline- und End-IR Grundlage des Zeittrends ohne statistische Modelle zu berücksichtigen (Jeffcoate und van Houtum, 2004, Moxey et al., 2011). Demgegenüber gab diese systematische Übersichtsarbeit den Zeittrend mit den verwendeten statistischen Modellen oder auf deskriptiver Ebene, gemäß den Angaben der eingeschlossenen Studien, an. Genutzte statistische Modelle waren der Poisson-Test (Trautner et al., 2001, Trautner et al., 2007, Almaraz et al., 2012, Lombardo et al., 2014, Vamos et al., 2010, Venermo et al., 2013), Chi-Square-Test (Fortington et al., 2013, Kennon et al., 2012) und Cuzick-Test (Buckley et al., 2012). Alle Hinweise auf Zeittrends von Amputationen wurden in den eingeschlossenen Studien in Populationen mit DM beobachtet.

Im Fokus stand insbesondere die Frage nach der zeitlichen Entwicklung von Minor- und Major-Amputationen. Die frühere Übersichtsarbeit von Moxey (Moxey et al., 2011) berichtete über eine Zunahme von Minor-Amputationen in Populationen mit DM und bewertete die Zunahme als Hinweis auf eine verbesserte Versorgung, da Minor-Amputationen primär auf den Extremitätenerhalt ausgerichtet sind. In dieser systematischen Übersichtsarbeit konnte hingegen bei Minor-Amputationen kein eindeutiger Zeittrend nachgewiesen werden. Allerdings konnte eine Reduktion von Major-Amputationen in Populationen mit DM im Zeittrend beschrieben werden. Nach Zählweise einer Major-Amputation pro Person wird anhand der Poisson-Modelle in insgesamt drei Studien eine Reduktion nachgewiesen (Lombardo et al., 2014, Trautner et al., 2007, Venermo et al., 2013).

Weitere Studien beschrieben deskriptiv eine Reduktion (Calle-Pascual et al., 2001, Canavan et al., 2008, Ikonen et al., 2010, Tseng et al., 2011).

Nach Zählweise aller Major-Amputationen pro Person wiesen alle Studien deskriptiv eine Reduktion auf (Calle-Pascual et al., 2001, Canavan et al., 2008, Larsson et al., 1995). Die relativen Reduktionen im Zeittrend waren heterogen und reichten von 30,7 % bis 82,5 % (Calle-Pascual et al., 2001, Lombardo et al., 2014).

Die IRs von Amputationen jeglicher Höhe wiesen keinen konsistenten, belastbaren Zeittrend auf. Zwar legten Studien nach Zählweise einer Amputationen pro Person (Humphrey et al., 1996, Kennon et al., 2012, Trautner et al., 2007, Tseng et al., 2011) in statistischen Modellen Reduktionen nahe, allerdings konnten diese in weiteren Studien dieser Zählweise nicht nachgewiesen werden. Aufgrund der fehlenden Differenzierung von Major- und Minor-Amputationen bei der Zählweise von Amputationen jeglicher Höhe, sind dort gefundene Zeittrends schwierig zu interpretieren und daher wenig belastbar.

Die beobachtete Reduktion von Major-Amputationen im Zeittrend basierte den Studien zufolge auf einer verbesserten Früherkennung und Versorgung des DM und seiner Komplikationen, insbesondere durch die Implementierung von interdisziplinären Fußversorgungsprogrammen mit optimierter Fußpflege, spezialisierten Zentren und Hilfsmitteln (Calle-Pascual et al., 2001, Canavan et al., 2008, Gregg et al., 2014, Larsson et al., 1995, Lombardo et al., 2014, Trautner et al., 2007). So konnte eine Studie in Deutschland eine Assoziation zwischen Amputationen und einer podologischen Fußpflege feststellen: Während die Fußpflege-Behandlungen um 172,7 % zwischen 2007 und 2011 in Deutschland stiegen, fielen die Major-Amputationen um 18,5 % (Kroger et al., 2016).

Auch im Vereinigten Königreich fielen nach Einführung von Fußversorgungsprogrammen die IRs von Major-Amputationen (Canavan et al., 2008). Neben der Implementierung von Fußversorgungsprogrammen spielten hier auch Verbesserungen der chirurgischen Bypass-Versorgung sowie der endovaskulären Revaskularisation mittels kathetergestützter Angiographie eine Rolle (Hinchliffe et al., 2016, Tukiainen et al., 2006). Vorteilhaft bei einer endovaskulären Revaskularisation seien insbesondere die Kombination von Diagnostik und Therapie innerhalb einer Untersuchung sowie eine geringere peri- und postoperative Mortalität gegenüber der chirurgischen Revaskularisation (Elgzyri et al., 2014). So wuchs der Anteil endovaskulärer Revaskularisationen an allen Eingriffen laut einer eingeschlossenen Studie von 20 auf 42 % (Canavan et al., 2008).

Neben der Therapie des DFS trugen auch eine verbesserte medikamentöse Therapie des DM und der kardiovaskulären Risikofaktoren wie der arteriellen Hypertonie oder der Hypercholesterinämie sowie die Reduktion von Substanzmissbrauch zur Reduktion der Major-Amputationen bei (Calle-Pascual et al., 2001, Gregg et al., 2014, Lombardo et al., 2014).

Auch die Minor/Major-Verhältnisse, welche in Populationen mit DM durchgängig höher sind als in Populationen ohne DM, schienen im zeitlichen Verlauf in beiden Populationen nach Zählweise einer Amputation zu steigen (Kennon et al., 2012, Lombardo et al., 2014).

Ein Grund für steigende Minor/Major-Verhältnisse könnte die oben beschriebene Abnahme der Major-Amputationen im Zeittrend sein. Ein weiterer Grund könnte jedoch auch der Anstieg der Fallzahlen von Minor-Amputationen und dem anteilmäßigem Anstieg in Populationen mit DM sein (Tseng et al., 2011, Vamos et al., 2010, Lombardo et al., 2014). Die Minor/Major-Verhältnisse sind in den Studien jedoch abhängig von der Entwicklung von Minor- und Major-Amputationen sowie der sich verändernden Populationen unter Risiko (steigende DM-Prävalenzen), sodass ihre Aussagekraft limitiert ist.

## 6.2 Limitationen und Bias-Potenziale

### 6.2.1 Limitationen und Bias-Potenziale durch eingeschlossene Studien

Innerhalb der Studien fielen Risiken für *Detection bias* auf, welche insbesondere den DM-Status und DM-Prävalenz betrafen. Bei fehlender Erfassung oder Fehlklassifizierung der bekannten DM-Erkrankung in den Behandlungsdaten (z.B. Krankenhausdaten, *Survey*-Daten) könnte die DM-Prävalenz in der jeweiligen Population unterschätzt worden sein (Narres et al., 2017). Zudem erfassten 36 Studien weder inzidenten noch undiagnostizierten DM.

So wurden Patienten mit einem inzidenten DM als Patienten ohne DM missklassifiziert.

Bezüglich des DM-Typ 2 gibt es auch die Problematik des unbekanntem, undiagnostizierten DM. Nur zwei Studien schlossen den undiagnostizierten DM in die Berechnung der IRs von Amputationen ein und berichteten im Vergleich zu Populationen mit bekanntem DM über insgesamt niedrigere IRs von Amputationen (Calle-Pascual et al., 2001, van Houtum und Lavery, 1997). Die Fehlklassifizierung des DM könnte somit zu einer Unterschätzung der IRs von Amputationen in der Population mit DM führen.

Demgegenüber ist auch eine Überschätzung der IRs von Amputationen möglich, sofern die Berechnungen auf veralteten Prävalenzen des DM in der Population beruhen. Dies ist vor dem Hintergrund der steigenden DM-Prävalenz, auch in den eingeschlossenen Studien, zu berücksichtigen (IDF, 2019). So verdreifachte sich in einer nationalen amerikanischen Studie die Zahl der Patienten mit DM von 6,5 Millionen in 1990 auf 20,7 Millionen in 2010 (Gregg et al., 2014).

Eine weitere Limitation bestand in der fehlenden Unterteilung, der am häufigsten auftretenden DM-Typen 1 und 2, in allen eingeschlossenen Studien. In dieser systematischen Übersichtsarbeit bezogen sich die IRs von Amputationen somit stets auf die Gesamtpopulation mit DM. Lediglich vier Studien differenzierten nach IDDM und NIDDM, ohne allerdings diese DM-Entitäten detailliert zu definieren (Humphrey et al., 1996, Humphrey et al., 1994, Valway et al., 1993, Lee et al., 1993).

In den eingeschlossenen Studien bestand aufgrund der Studienpopulationen ein erhebliches Bias-Potenzial. So führten unterschiedliche Altersbeschränkungen zu heterogenen Studienpopulationen: Das Spektrum reichte vom Einschluss junger Patienten ab 16 Jahren (Vamos et al., 2010) oder 18 Jahren (Cook et al., 2014, Sambamoorthi et al., 2006, Tseng et al., 2011) sowie erst Einschluss von Patienten über 45 Jahren (Johannesson et al., 2009) oder 65 Jahren (Wrobel et al., 2001). Unterschiedliche Geschlechteranteile, wie in den Studien über US-Veteranen mit einem Männeranteil von 98 %, waren ebenfalls zu berücksichtigen

(Sambamoorthi et al., 2006, Tseng et al., 2011).

Ferner spielte die ethnische Zusammensetzung der amerikanischen Studien mit hohen Anteilen an afroamerikanischer und hispanischer Bevölkerung eine Rolle (Lavery et al., 1996, Valway et al., 1993). Aufgrund dieser Heterogenität war bereits ein Vergleich mit europäischen Studien schwierig.

Aufgrund unterschiedlich vollständiger Datenquellen gestaltete sich auch die Erfassung und Definition der Population unter Risiko als schwierig. Insbesondere finnische Studien (Ikonen et al., 2010, Siitonen et al., 1993, Venermo et al., 2013) und schottische Studien (Kennon et al., 2012, Schofield et al., 2009) verwendeten aktuelle, als vollständig zu bewertende Daten aus Diabetes-Registern. Weitere Studien nutzten neben Diabetes-Register auch Daten aus Surveys oder der Gesundheitsversorgung (Icks et al., 2009, Trautner et al., 2007, Tseng et al., 2011). Wieder andere Studien nahmen den Anteil der behandelten Patienten mit DM auf Grundlage von Behandlungsdaten als Prävalenz (Chen et al., 2006). Weitere Studien stützten ihre Daten auf geschätzte DM-Prävalenzraten aus anderen regionalen Studien wie in den spanischen Studien (Almaraz et al., 2012, Aragon-Sanchez et al., 2009) oder schwedischen Studien (Larsson et al., 1995, Johannesson et al., 2009).

Die verschiedenen Definitionen von Amputationen hinsichtlich Zählweise (eine Amputation pro Person, mehrere Amputationen pro Person auf Basis von Hospitalisierungen, alle Amputationen pro Person), Anatomie (jegliche Amputation, Major- und Minor-Amputationen) und Ursachen (alle Ursachen, traumatische ausgeschlossen, krebsbedingte ausgeschlossen) wiesen ebenfalls Limitationen auf. Auch unterschiedliche statistische Methoden mit oder ohne Adjustierung erschwerten den Vergleich von IRs.

Insbesondere die Definition von Major-Amputationen und damit die Abgrenzung zu Minor-Amputationen war variabel. Insgesamt 17 von 21 Studien über Major-Amputationen bezeichneten die Sprunggelenkebene als distale Grenze für Major-Amputationen: Davon acht Studien durch und proximal des Sprunggelenks (Almaraz et al., 2012, Aragon-Sanchez et al., 2009, Buckley et al., 2012, Ikonen et al., 2010, Kennon et al., 2012, Morris et al., 1998, Schofield et al., 2009, Vamos et al., 2010), ferner neun Studien als proximal des Sprunggelenks (Fortington et al., 2013, Holman et al., 2012, Larsson et al., 1995, Lombardo et al., 2014, Trautner et al., 2007, Trautner et al., 2001, Tseng et al., 2011, Venermo et al., 2013, Wrobel et al., 2001). Vier Studien verlegten die Amputationshöhe weiter nach distal auf die Ebene der Mittelfuß- bzw. Tarsometatarsalgelenke (Calle-Pascual et al., 2001, Canavan et al., 2008, Icks et al., 2009, Johannesson et al., 2009). Zwei dieser Studien beriefen sich auf

das GLEAS-Protokoll (Calle-Pascual et al., 2001, Canavan et al., 2008).

Weitere Limitationen betrafen die uneinheitliche Definition von Ursachen von Amputationen in den eingeschlossenen Studien. So benutzten einige Studien den unpräzisen Begriff der Diabetes-bedingten Amputationen, worunter a.e. nicht-traumatische Amputationen sowie nicht-krebsbedingte infolge einer inneren Erkrankung wie pAVK oder Neuropathie verstanden werden (Lavery et al., 1996, Morbach et al., 2014). Mit 31 eingeschlossenen Studien beschränkte sich die Mehrheit auf nicht-traumatische Amputationen, davon schlossen wiederum zehn Studien auch krebsbedingte Amputationen explizit aus. Insgesamt sieben Studien erfassten alle Ursachen von Amputationen (Fosse et al., 2009, Holman et al., 2012, Humphrey et al., 1994, Ikonen et al., 2010, Lee et al., 1993, van Houtum und Lavery, 1997, van Houtum et al., 2004).

Aufgrund der fehlenden Definition der Ursachen ist eine Verzerrung der erhobenen Daten durch traumatische und damit potentiell nicht Diabetes-bedingte Amputationen in diesen sieben Studien im Vergleich zu den anderen eingeschlossenen Studien möglich. Aufgrund des hohen Anteils nicht-traumatischer Amputationen in Populationen mit DM, laut einer Studie von 94,6 % verglichen mit 70,2 % in Populationen ohne DM, ist der Einfluss traumatischer und damit potentiell nicht Diabetes-bedingter Amputationen in Populationen mit DM dennoch als gering anzusehen (Fosse et al., 2009). Allerdings sollten traumatische Amputationen in Populationen mit DM nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden (Fosse et al., 2009).

Eine weitere zu berücksichtigende Limitation bestand in der unterschiedlichen statistischen Darstellungsweise der IRs. Die epidemiologischen Maßen wurden entweder roh oder adjustiert bzw. standardisiert nach Alter oder Geschlecht angegeben (n = 20 Studien mit Adjustierung, n = 9 rohe Daten, n = 9 rohe und adjustierte Daten). Publikationen ohne Angaben der statistischen Methoden und Darstellung wurden bereits im Screening ausgeschlossen (n = 10). So waren die rohen IRs insgesamt ohne Bereinigung der Effekte von Alter oder Geschlecht deutlich höher als nach Standardisierung wie Studien mit beiden statistischen Darstellungsweisen nahelegten (Icks et al., 2009, Lombardo et al., 2014). Die IRs und damit das Amputationsrisiko könnten ohne transparente, statistische Darstellungsweise und durch rohe IRs überschätzt werden, sodass insbesondere bei der Deskription und Interpretation der Daten Vorsicht geboten war. Diese systematische Übersichtsarbeit stellte rohe und adjustierte epidemiologische Maße getrennt dar.

## 6.2.2 Limitationen und Bias-Potentiale durch die systematische Übersichtsarbeit

Trotz systematischer Durchführung dieser systematischen Übersichtsarbeit konnten Limitationen und Fehlerquellen entstehen. Bei der Literaturrecherche könnten durch den Ausschluss nicht-englischsprachiger Publikationen wichtige Publikationen und Daten ausgeschlossen worden sein. Außerdem könnte ein Sprachenbias durch Einschluss nur englischsprachiger Publikationen entstehen (Narres et al., 2017).

Durch Einschluss populationsbasierter Studien, d.h. Populationen basierend auf regionalen oder nationalen Daten, konnte ein Selektionsbias bezüglich der innerhalb der Studien untersuchten Populationen reduziert werden, dennoch nicht vollständig ausgeschlossen werden (Narres et al., 2017).

Nach der systematischen Literaturrecherche bot auch der Screening-Prozess Fehlerquellen. Möglicherweise wurden relevante Publikationen ausgeschlossen oder fehlinterpretiert. Das parallele Arbeiten von zwei Reviewern und eines dritten, unabhängigen Reviewers bei Diskrepanzen, minimierte die Fehlerquote jedoch. Zudem minimierten die Reviewer Übertragungsfehler und Datenverluste bei der Datenextraktion von Primärdaten aus den Publikationen in die Extraktionstabellen.

Aufgrund der Heterogenität der Studien war eine quantitative Metaanalyse nicht möglich, sodass diese systematische Übersichtsarbeit rein qualitativ blieb (Higgins et al., 2020).

Subjektive Verzerrungen bei der Beschreibung und Interpretation der extrahierten Daten waren möglich. Ferner war aufgrund der Länderverteilung der Studien nur ein Überblick von Europa und den USA möglich. Studien aus Entwicklungs- oder Schwellenländern fehlten gänzlich.

## 6.3 Stärken

Diese systematische Übersichtsarbeit konnte eine systematische Übersicht relevanter Literatur zu Amputationen der unteren Extremität in Populationen mit und ohne DM erstellen.

Die Methoden sind transparent und reproduzierbar in einem Protokoll hinterlegt und folgen den Forderungen von Cochrane (Kvitkina et al., 2015, Higgins et al., 2020).

Somit orientierten wir uns an anerkannten und aktuellen, wissenschaftlichen Methoden für systematische Übersichtsarbeiten. Die systematische Literatursuche erfasste anhand vordefinierter Ein- und Ausschlusskriterien alle relevanten Literaturquellen mit populationsbasiertem Studiendesign in insgesamt sieben Datenbanken (s. Kapitel 4.3.1).

Durch systematischen Literaturrecherche und Referenzkontrolle eingeschlossener Studien sollten alle relevanten Publikationen zu Amputationen der unteren Extremität erfasst werden. Zwei unabhängige Reviewer minimierten anhand aufgestellter Kriterien systematische Fehler im Screening-Prozess.

Besonderes Qualitätsmerkmal dieser systematischen Übersichtsarbeit waren die erarbeiteten Kriterien der Qualitäts- und Bias-Kontrolle im Anschluss an den Screening-Prozess.

Dabei wurden die Bewertungskriterien aus Bias-Kontrollen von Beobachtungsstudien, orientiert an MORE und SIGN, an die Anforderungen dieser systematischen Übersichtsarbeit angepasst (Shamliyan, 2013, SIGN, o.J.). So wurden nur qualitativ hochwertige und methodisch transparente Studien eingeschlossen. Im Anschluss an die Qualitäts- und Bias-Kontrolle erfolgte eine systematische Datenextraktion und die Gruppierung der Studien hinsichtlich der Studiencharakteristika. Entscheidend waren hier Zählweise und anatomische Höhe der Amputationen. Übersichtliche Extraktionstabellen ermöglichten einen systematischen Vergleich von Studien mit gleichen epidemiologischen Maßzahlen von IRs von Amputationen innerhalb der Studiengruppen. Die tabellarische Darstellung verdeutlichte die Heterogenität der eingeschlossenen Studien hinsichtlich Methodik, Zielparametern sowie statistischer Darstellung und vermied damit einen direkten Vergleich unterschiedlicher Studien. Unter Berücksichtigung der Limitationen konnten in der deskriptiven Untersuchung dennoch Gemeinsamkeiten von IRs von Amputationen in Populationen mit und ohne DM in übersichtlicher Form dargestellt werden.

## 6.4 Schlussfolgerungen

### 6.4.1 Implikationen für die Forschung

Einheitliche Studiendesigns und transparente Methoden waren nicht in allen eingeschlossenen Studien vorhanden, sodass die Interpretation der Studienergebnisse schwierig war.

So war in dieser Arbeit nur eine qualitative systematische Übersichtsarbeit, ohne eine quantitative Metaanalyse, möglich (Higgins et al., 2020). Inhaltlich war die Heterogenität der eingeschlossenen Studien hinsichtlich der Definition von Populationen, DM, Amputationen und epidemiologischer Maßzahlen (IRs, RRs) eine Herausforderung für diese systematische Übersichtsarbeit. Einheitliche Studiendesigns, transparente Methoden und eindeutige Definitionen könnten zukünftig helfen, vergleichbare und valide Studienergebnisse zu erhalten. Bereits die *Global Lower Extremity Amputation Study* (GLEAS) hatte das Ziel eine einheitliche Datengrundlage für IRs von Amputationen zu schaffen (Unwin, 1995).

Zwei Studien in dieser systematischen Übersichtsarbeit folgten den GLEAS-Vorgaben bereits (Calle-Pascual et al., 2001, Canavan et al., 2008).

Angesichts der Zunahme der Prävalenz des DM und der diabetischen Komplikationen sind umfangreiche Studienergebnisse vor dem Hintergrund begrenzter gesundheitsökonomischer Ressourcen mehr denn je von aktueller Bedeutung (IDF, 2019).

Angesichts der steigenden Prävalenzen sind stets aktuelle Prävalenzen und populationsbasierte Daten sinnvoll, um repräsentativ regionale oder nationale Entwicklungen zu erfassen. Die Prävalenzschätzung und -erfassung gestaltete sich jedoch bereits in der Vergangenheit aufgrund der Datenlage und Dunkelziffer des undiagnostizierten DM als schwierig (Heidemann und Scheidt-Nave, 2017). So formulierte beispielsweise das Robert-Koch-Institut (RKI) in Deutschland Ziele für eine verbesserte Prävalenzerfassung: „Für eine verlässliche Beurteilung der epidemiologischen Entwicklung des Diabetes in Deutschland sind ein Ausbau bestehender Ansätze sowie eine verbesserte Zugänglichkeit zu vorhandenen Sekundärdatenquellen notwendig. Dies sind definierte Ziele im Rahmen des Aufbaus einer Diabetes-Surveillance unter Federführung des RKI“ (Heidemann und Scheidt-Nave, 2017). Die Diabetes-Surveillance wurde durch das RKI mittlerweile etabliert, die Verbesserung der Sekundärdatenquellen ist aber weiterhin von Relevanz (RKI, 2019).

Ein weiterer Aspekt betrifft die Einteilung nach DM-Typen. So stratifizierten die eingeschlossenen Studien mehrheitlich nicht nach den häufigsten DM-Typen 1 und 2. Eine Stratifizierung der DM-Typen 1 und 2 wäre jedoch aufgrund der unterschiedlichen

Patientenkollektive, Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie und Erkrankungsdauer vorteilhaft (NVL DM-Typ 2, 2014, DDG und diabetesDE, 2018). Die Definition des DM-Typs könnte nach internationalem Konsens, z.B. definiert durch die *World Health Organization*, WHO, erfolgen.

In der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit haben vor allem eingeschlossene Studien mit der Stratifizierung von Subgruppen innerhalb der Population Risikofaktoren für Amputationen offenbart. Neben der Stratifizierung nach Populationen mit und ohne DM, waren Stratifizierungen nach ethnischer Zugehörigkeit, Alter und Geschlecht bedeutsam. So wurde insbesondere in den USA bei den afroamerikanischen und indianischen Minderheitsethnie ein teils 3- bis 4-fach erhöhtes Amputationsrisiko gegenüber der kaukasischen Mehrheitsethnie festgestellt (Valway et al., 1993, Lavery et al., 1996). Eine Erfassung von Subgruppen hat sich in den eingeschlossenen Studien somit als erkenntnisreich erwiesen. In Zukunft könnten je nach Land und Population weitere Risikofaktoren und -populationen identifiziert werden.

Die Amputationen der unteren Extremität sollten hinsichtlich ihrer Amputationshöhe, Ursache und Zählweise einheitlich definiert werden. In der Fachliteratur wurden die nicht einheitlichen Definitionen als große Herausforderung für Studien über Amputationen gesehen und einheitliche Standards vorgeschlagen (van Houtum, 2008, Jeffcoate und van Houtum, 2004). So werden Codierungssysteme für operative Eingriffe und Diagnosen als leicht verfügbare, präzise und umfangreiche Lösung angesehen (Kroger et al., 2017). Dementsprechend waren Krankenhausentlassdaten und OP-Codierungssysteme in 25 eingeschlossenen Studien Datenquelle für eine erfolgte Amputation (s. Kapitel 5.1.1, Tabelle 4).

In den eingeschlossenen Studien dieser systematischen Übersichtsarbeit war die Amputationshöhe mehrheitlich nach Major-Amputationen (durch oder proximal des Sprunggelenks) und Minor-Amputationen (distal des Sprunggelenks) aufgeteilt (s. Kapitel 4.2.3).

Die Ursachen von Amputationen wurden nach traumatisch und nicht-traumatisch stratifiziert. Bei nicht-traumatischer Genese wurden gesondert Krebserkrankungen ausgeschlossen (s. Kapitel 4.2.3). Ausschließlich traumatische und krebsbedingte Amputationen wurden bereits in früheren systematischen Übersichtsarbeiten und eingeschlossenen Studien ausgeschlossen, da vor allem nicht-traumatische Amputationen in Zusammenhang mit DM gesehen werden (Moxey et al., 2011).

Auch die Zählweise von Amputationen ist für die Erhebung von IRs von entscheidender Bedeutung. Bereits früher wurde in der Fachliteratur auf Unter- und Überschätzungen der Amputationsraten in Zusammenhang mit der Zählweise hingewiesen (van Houtum, 2008). In den eingeschlossenen Studien haben die drei Zählweisen nach Personen-, Fall- und Eingriffsebene dominiert (s. Kapitel 4.2.3).

Eindeutig definierte deskriptive und statistische Zeittrendmodelle waren in dieser systematischen Übersichtsarbeit bei der Untersuchung von IRs von Amputationen über die Zeit bedeutsam. So konnte eine Reduktion von Major-Amputationen in den eingeschlossenen Studien dargestellt werden. Ein eindeutiger Zeittrend bestand bei Minor-Amputationen hingegen nicht. Jüngere Publikationen beschrieben ebenfalls eine Reduktion von Major-Amputationen bei steigenden Minor-Amputationen (Kroger et al., 2017). Weitere Forschung wird zeigen, ob dieser Zeittrend belastbar ist.

Neben der Implementierung von Standards im Studiendesign ist ferner eine weltweite Forschungsoffensive erforderlich, da nur wenige und qualitativ belastbare Daten aus den Entwicklungs- und Schwellenländern vorliegen. So waren in dieser Arbeit keine Studien aus Afrika, Südamerika und dem arabischen Raum vertreten. Diese fehlenden Daten sind insbesondere vor dem Hintergrund der deutlich steigenden DM-Prävalenz in diesen Erdteilen bedeutend (IDF, 2019).

Die hier diskutierten Fallstricke für Studien über Amputationen heben die Bedeutung zukünftig einheitlicher Standards in der Forschung hervor. Vergleichbare Studienergebnisse können mit hoher Evidenz helfen, medizinisches Wissen über Risikofaktoren, Erkrankungen und deren Komplikationen, auszubauen. Durch Leitlinien finden diese Informationen schließlich klinische Anwendung und können die zukünftige Gesundheitsversorgung verbessern.

#### 6.4.2 Implikationen für die Gesundheitsversorgung

Aufgrund einer weltweit steigenden Prävalenz von DM und seiner Komplikationen sowie der steigenden Gesundheitskosten wird eine optimierte Gesundheitsversorgung in Zukunft noch bedeutender (IDF, 2019). Die Bewältigung dieser Entwicklung beruht auf mehreren Säulen. An erster Stelle stehen primärpräventive Maßnahmen, die der Entstehung eines DM vorbeugen. Dazu können ein gesunder Lebensstil mit ausgeglichener Ernährung und viel Bewegung gehören. In Deutschland wird die gesundheitliche Primärprävention auf der Grundlage des Sozialgesetzbuches durch die Krankenkassen gefördert (GKV-Spitzenverband, 2020).

An zweiter Stelle stehen sekundärpräventive Maßnahmen, die einen DM früh erkennen und dessen Progredienz verlangsamen. Durch intensivierete Früherkennung konnte zuletzt der Anteil des undiagnostizierten DM reduziert werden (Heidemann und Scheidt-Nave, 2017). In Deutschland bieten nationale Versorgungsprogramme wie das DMP DM gute Interventionsmöglichkeiten, da diese bereits im ambulanten Sektor zusätzliche Mittel zur Versorgung der Patienten mit DM bereitstellen (DMP, 2018). Bei der Sekundärprävention des DM und des DFS spielen auch Komorbiditäten wie die pAVK eine Rolle (S3-Leitlinie pAVK, 2015).

Im Rahmen der Tertiärprävention werden Maßnahmen getroffen, um eine Progredienz des DFS oder der Amputationen zu vermeiden.

Intensivierte Fußversorgungsprogramme sind in den letzten Jahren, wie von Expertengruppen wie der IWGDF empfohlen, ein etablierter Bestandteil der Gesundheitsversorgung von Patienten mit DFS und Amputationen geworden (Schaper et al., 2020). Die zuletzt gefallenen IRs von Amputationen in Populationen mit DM, insbesondere der Major-Amputationen, könnten ein Resultat der intensivierten Versorgung auf allen Präventionsebenen sein (Kroger et al., 2017).

Um Präventionsmaßnahmen und die Gesundheitsversorgung weiter zu optimieren, sollten die Risikofaktoren für ein erhöhtes Amputationsrisiko ermittelt werden. In dieser systematischen Übersichtsarbeit waren männliches Geschlecht und steigendes Lebensalter mit einem höheren Amputationsrisiko verbunden. Ferner waren bestimmte ethnische Minderheiten wie die afroamerikanische oder indianische Ethnie in den USA einem höheren Amputationsrisiko ausgesetzt. Auch wenn sich amerikanische Ethnien nicht auf Deutschland übertragen lassen, könnten auch in Deutschland bestimmte Bevölkerungsgruppen benachteiligt sein.

In Deutschland scheinen vor allem die regionale Zugehörigkeit und der sozioökonomische Status Einfluss auf das Auftreten und die Versorgung des DM zu haben (Jacobs et al., 2019,

Tamayo et al., 2014). So erhielten laut einer Studie Patienten mit einem hohen sozioökonomischen Status (definiert durch den Bildungsstand) eher antiglykämische Medikamente und neuere Präparate als Patienten mit einem niedrigen sozioökonomischen Status (Tamayo et al., 2014). Regional werden vor allem in Ostdeutschland höhere DM-Prävalenzen und in Westdeutschland eine eingeschränkte Versorgung berichtet (RKI, 2019, Tamayo et al., 2014). Weitere Forschung zu regionalen Einflüssen auf die Versorgung des DM ist jedoch nötig (Bachle et al., 2018).

An dieser Stelle sollte erwähnt werden, dass neben den physischen Folgen einer Amputation auch psychische Folgen auftreten. Nach einer Amputation entwickeln laut einer Studie etwa 43 % der Patienten mit und ohne DM eine psychische Erkrankung (Nunes et al., 2012). Bereits vor Amputation weisen Patienten mit DM ein erhöhtes Risiko für psychische Erkrankungen auf, wie z.B. die weltweite Prävalenz einer Depression von ca. 28 % bei Patienten mit DM gegenüber 4,4 % zur Prävalenz der gesamten Weltbevölkerung verdeutlicht (Khaledi et al., 2019, WHO, 2017).

Die Entwicklung der weltweiten DM-Prävalenz und der Amputationszahlen werden die Gesundheitssysteme vor Herausforderungen stellen.

Aufgrund der weltweiten Heterogenität der Populationen und Gesundheitssysteme sind individuelle, länderspezifische Konzepte erforderlich, um Patienten auch zukünftig optimal versorgen zu können.

### 6.4.3 Fazit

Zusammenfassend stellte diese systematische Übersichtsarbeit die Entwicklung der IRs von Amputationen von Patienten mit DM und ohne DM erstmals vollständig und methodisch transparent sowie präzise dar. Die Untersuchung der aktuellen Literatur legte wissenschaftliche Schwierigkeiten und Limitationen offen. Aufgrund der ausgeprägten Heterogenität der Studien hinsichtlich Studiendesign und Definitionen von DM und Amputationen war diese Arbeit jedoch auf eine qualitative Analyse bzw. Deskription beschränkt. Daraus ergibt sich der zukünftige Auftrag für die Forschung, einheitliche Standards für populationsbasierte Studien über Amputationen der unteren Extremität zu diskutieren und in Leitfäden zu etablieren.

Unter Rücksichtnahme dieser Heterogenität konnten dennoch IRs und RRs von Amputationen, Zeittrends sowie Risikofaktoren für ein hohes Amputationsrisiko wie das hohe Lebensalter, das männliche Geschlecht oder die Zugehörigkeit zu bestimmten ethnischen Bevölkerungsgruppen identifiziert werden. Diese Informationen stehen nun den Gesundheitssystemen zur Verfügung, um die Gesundheitsversorgung gefährdeter Patientengruppen weltweit und auf regionaler Ebene zu optimieren.

Aufgrund der zunehmenden weltweiten Bedeutung des DM und der Komplikationen wie der Amputation der unteren Extremität, wird die optimale Versorgung von Patienten mit DM von entscheidender Bedeutung sein. Die frühzeitige Erkennung und Prävention des DM und seiner Folgeerkrankungen werden eine zentrale Rolle einnehmen, um die Folgen und Kosten der „Diabetes-Epidemie“ in Zukunft meistern zu können.

Die weltweite und interdisziplinäre Zusammenarbeit wird Anstrengungen von individueller und gesamtgesellschaftlicher Natur erfordern. Die epidemiologische und gesundheitsökonomische Forschung wird die Menschheit auf diesem Weg begleiten und wichtige Daten beitragen.

## 7 Literatur- und Quellenverzeichnis

- ABBOTT, C. A., CHATURVEDI, N., MALIK, R. A., SALGAMI, E., YATES, A. P., PEMBERTON, P. W. & BOULTON, A. J. 2010. Explanations for the lower rates of diabetic neuropathy in Indian Asians versus Europeans. *Diabetes Care*, 33, 1325-30.
- ALMARAZ, M. C., GONZALEZ-ROMERO, S., BRAVO, M., CABALLERO, F. F., PALOMO, M. J., VALLEJO, R., ESTEVA, I., CALLEJA, F. & SORIGUER, F. 2012. Incidence of lower limb amputations in individuals with and without diabetes mellitus in Andalusia (Spain) from 1998 to 2006. *Diabetes Res Clin Pract*, 95, 399-405.
- ANDRADE, F. C., GUEVARA, P. E., LEBRAO, M. L. & DUARTE, Y. A. 2012. Correlates of the incidence of disability and mortality among older adult Brazilians with and without diabetes mellitus and stroke. *BMC Public Health*, 12, 361.
- ANGELOPOULOS, T. P., TENTOLOURIS, N. K., BERTSIAS, G. K. & BOUMPAS, D. T. 2014. Steroid-induced diabetes in rheumatologic patients. *Clin Exp Rheumatol*, 32, 126-30.
- ANIK, A., CATLI, G., ABACI, A. & BOBER, E. 2015. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): an update. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 28, 251-63.
- ARAGON-SANCHEZ, J., GARCIA-ROJAS, A., LAZARO-MARTINEZ, J. L., QUINTANA-MARRERO, Y., MAYNAR-MOLINER, M., RABELLINO, M., HERNANDEZ-HERRERO, M. J. & CABRERA-GALVAN, J. J. 2009. Epidemiology of diabetes-related lower extremity amputations in Gran Canaria, Canary Islands (Spain). *Diabetes Res Clin Pract*, 86, e6-8.
- ARDEN, G. B. & SIVAPRASAD, S. 2012. The pathogenesis of early retinal changes of diabetic retinopathy. *Doc Ophthalmol*, 124, 15-26.
- AUSTRALIAN DIABETES STRATEGY. 2017. Diabetes in Australia: Focus on the future [Online]. *Australian Health Ministers' Advisory Council*. Aufrufbar unter: [https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/3AF935DA210DA043CA257EFB000D0C03/\\$File/FINAL%20-%20Jan%202018-%20PDF%20-%20Implementation%20Plan%20-%20Diabetes%20Australia%20Focus.pdf](https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/3AF935DA210DA043CA257EFB000D0C03/$File/FINAL%20-%20Jan%202018-%20PDF%20-%20Implementation%20Plan%20-%20Diabetes%20Australia%20Focus.pdf) [abgerufen am 05.01.2020].
- BACHLE, C., CLAESSEN, H., MAIER, W., TAMAYO, T., SCHUNK, M., RUCKERT-EHEBERG, I. M., HOLLE, R., MEISINGER, C., MOEBUS, S., JOCKEL, K. H., SCHIPF, S., VOLZKE, H., HARTWIG, S., KLUTTIG, A., KROLL, L., LINNENKAMP, U. & ICKS, A. 2018. Regional differences in antihyperglycemic medication are not explained by individual socioeconomic status, regional deprivation, and regional health care services. Observational results from the German DIAB-CORE consortium. *PLoS One*, 13, e0191559.
- BARTELS, E. M. 2013. How to perform a systematic search. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 27, 295-306.
- BECKMAN, J. A., CREAGER, M. A. & LIBBY, P. 2002. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*, 287, 2570-81.
- BLACKWELL, D. L. & VILLARROEL, M. A. 2018. Tables of Summary Health Statistics for U.S. Adults: 2017 National Health Interview Survey [Online]. *National Center for Health Statistics*. Aufrufbar unter: [https://ftp.cdc.gov/pub/Health\\_Statistics/NCHS/NHIS/SHS/2017\\_SHS\\_Table\\_A-4.pdf](https://ftp.cdc.gov/pub/Health_Statistics/NCHS/NHIS/SHS/2017_SHS_Table_A-4.pdf) [abgerufen am 05.05.2020].
- BUCKLEY, C. M., O'FARRELL, A., CANAVAN, R. J., LYNCH, A. D., DE LA HARPE, D. V., BRADLEY, C. P. & PERRY, I. J. 2012. Trends in the incidence of lower extremity amputations in people with and without diabetes over a five-year period in the Republic of Ireland. *PLoS One*, 7, e41492.

- BURGESS, D. C., HUNT, D., LI, L., ZANNINO, D., WILLIAMSON, E., DAVIS, T. M., LAAKSO, M., KESANIEMI, Y. A., ZHANG, J., SY, R. W., LEHTO, S., MANN, S. & KEECH, A. C. 2010. Incidence and predictors of silent myocardial infarction in type 2 diabetes and the effect of fenofibrate: an analysis from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Eur Heart J*, 31, 92-9.
- BUSSE, R. 2004. Disease management programs in Germany's statutory health insurance system. *Health Aff (Millwood)*, 23, 56-67.
- CALLE-PASCUAL, A. L., GARCIA-TORRE, N., MORAGA, I., DIAZ, J. A., DURAN, A., MONUX, G., SERRANO, F. J., MARTIN-ALVAREZ, P. J., CHARRO, A. & MARANES, J. P. 2001. Epidemiology of nontraumatic lower-extremity amputation in area 7, Madrid, between 1989 and 1999: a population-based study. *Diabetes Care*, 24, 1686-9.
- CANAVAN, R. J., UNWIN, N. C., KELLY, W. F. & CONNOLLY, V. M. 2008. Diabetes- and nondiabetes-related lower extremity amputation incidence before and after the introduction of better organized diabetes foot care: continuous longitudinal monitoring using a standard method. *Diabetes Care*, 31, 459-63.
- CAO, Z. & COOPER, M. E. 2011. Pathogenesis of diabetic nephropathy. *J Diabetes Investig*, 2, 243-7.
- CCMED®. o.J. Current Contents Medizin [Online]. Köln&Bonn, Deutschland: *Deutsche Zentralbibliothek für Medizin (ZBMed)*. Aufrufbar unter: <http://www.uni-muenster.de/ZBMed/aktuelles/wiki/ccmed> [abgerufen am 11.01.2020].
- CHEN, H. F., HO, C. A. & LI, C. Y. 2006. Age and sex may significantly interact with diabetes on the risks of lower-extremity amputation and peripheral revascularization procedures: evidence from a cohort of a half-million diabetic patients. *Diabetes Care*, 29, 2409-14.
- COOK, E. A., COOK, J. J., LABRE, M. P., GIVENS, H. & DIRESTA, J. J. 2014. The amputation prevention initiative. *J Am Podiatr Med Assoc.*, 104, 1-10.
- CUZICK, J., EDWARDS, R. 1996. Methods for investigating localized clustering of disease. Cuzick-Edwards one-sample and inverse two-sampling statistics. *IARC Sci Publ*, 200-2.
- DDG. 2018. S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes, 2. Auflage [Online]. *Deutsche Diabetes Gesellschaft DDG*. Aufrufbar unter: [https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte\\_Leitlinien/2018/S3-LL-Therapie-Typ-1-Diabetes-Auflage-2-Langfassung-09042018.pdf](https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/2018/S3-LL-Therapie-Typ-1-Diabetes-Auflage-2-Langfassung-09042018.pdf) [abgerufen am 23.04.2018].
- DDG & DGGG. 2018. S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge, 2. Auflage, [Online]. *Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)*, *Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)*. Aufrufbar unter: [https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte\\_Leitlinien/2018/057-0081\\_S3\\_Gestationsdiabetes-mellitus-GDM-Diagnostik-Therapie-Nachsorge\\_2018-03.pdf](https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/2018/057-0081_S3_Gestationsdiabetes-mellitus-GDM-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-03.pdf) [abgerufen am 24.04.2018].
- DDG & DIABETESDE. 2018. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2018 - Die Bestandsaufnahme [Online]. *Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe*. Aufrufbar unter: <https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/presse/deutscher-gesundheitsbericht-diabetes-2018-erschienen> [abgerufen am 11.08.2019].
- DEUTSCHESÄRZTEBLATT. o.J. Sechs Gründe, im Deutschen Ärzteblatt zu publizieren [Online]. *Deutsches Ärzteblatt*, Köln, Deutschland. Aufrufbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/down.asp?id=4167> [abgerufen am 08.01.2020].
- DHAMMI, I. K. & HAQ, R. U. 2018. How to Write Systematic Review or Metaanalysis. *Indian J Orthop*, 52, 575-577.

- DMP. 2018. Zulassung der strukturierten Behandlungsprogramme (Disease Management Programme - DMP) durch das Bundesversicherungsamt (BVA) [Online]. *Bundesversicherungsamt (BVA)*. Aufrufbar unter: <https://www.bundesversicherungsamt.de/weiteres/disease-management-programme/zulassung-disease-management-programme-dmp.html> [abgerufen am 26.05.2018].
- ELGZYRI, T., LARSSON, J., NYBERG, P., THORNE, J., ERIKSSON, K. F. & APELQVIST, J. 2014. Early revascularization after admittance to a diabetic foot center affects the healing probability of ischemic foot ulcer in patients with diabetes. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 48, 440-6.
- ELY, J. W., DAWSON, J. D., LEMKE, J. H. & ROSENBERG, J. 1997. An introduction to time-trend analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 18, 267-74.
- EMBASE®. o.J. Biomedizinische Datenbank [Online]. Amsterdam (Niederlande): Elsevier. Aufrufbar unter: <https://www.elsevier.com/de-de/solutions/embase-biomedical-research> [abgerufen am 08.01.2021].
- EPHRAIM, P. L., DILLINGHAM, T. R., SECTOR, M., PEZZIN, L. E. & MACKENZIE, E. J. 2003. Epidemiology of limb loss and congenital limb deficiency: a review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil*, 84, 747-61.
- EVANS, E. A., GRELLA, C. E., WASHINGTON, D. L. & UPCHURCH, D. M. 2017. Gender and race/ethnic differences in the persistence of alcohol, drug, and poly-substance use disorders. *Drug Alcohol Depend*, 174, 128-136.
- FLETCHER, R. H., FLETCHER, S. W. & FLETCHER, G. E. 2019. Klinische Epidemiologie: Grundlagen und Methoden, 3., vollständig überarbeitete Auflage, Bern, Verlag Hans Huber.
- FORTINGTON, L. V., ROMMERS, G. M., POSTEMA, K., VAN NETTEN, J. J., GEERTZEN, J. H. & DIJKSTRA, P. U. 2013. Lower limb amputation in Northern Netherlands: unchanged incidence from 1991-1992 to 2003-2004. *Prosthet Orthot Int*, 37, 305-10.
- FOSSE, S., HARTEMANN-HEURTIER, A., JACQUEMINET, S., HA VAN, G., GRIMALDI, A. & FAGOT-CAMPAGNA, A. 2009. Incidence and characteristics of lower limb amputations in people with diabetes. *Diabet Med*, 26, 391-6.
- GKV-SPITZENVERBAND. 2020. Leitfaden Prävention– Handlungsfelder und Kriterien nach §20 Abs.2 SGBV [Online]. *GKV-Spitzenverband*, Berlin. Aufrufbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/praevention\\_\\_selbsthilfe\\_\\_beratung/praevention/praevention\\_leitfaden/Leitfaden\\_Praevention\\_2020\\_barrierefrei.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/praevention__selbsthilfe__beratung/praevention/praevention_leitfaden/Leitfaden_Praevention_2020_barrierefrei.pdf) [abgerufen am 05.01.2021].
- GOFFRIER, B., M., S. & BÄTZING-FEIGENBAUM, J. 2017. Administrative Prävalenzen und Inzidenzen des Diabetes mellitus von 2009 bis 2015 [Online]. *Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung (Zi)*. Aufrufbar unter: [https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva\\_docs/79/VA-79-Bericht\\_Final.pdf](https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/79/VA-79-Bericht_Final.pdf) [abgerufen am 27.03.2018].
- GOINS, R. T. & PILKERTON, C. S. 2010. Comorbidity among older American Indians: the native elder care study. *J Cross Cult Gerontol*, 25, 343-54.
- GREGG, E. W., LI, Y., WANG, J., BURROWS, N. R., ALI, M. K., ROLKA, D., WILLIAMS, D. E. & GEISS, L. 2014. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med*, 370, 1514-23.
- GUJRAL, J. S., MCNALLY, P. G., O'MALLEY, B. P. & BURDEN, A. C. 1993. Ethnic differences in the incidence of lower extremity amputation secondary to diabetes mellitus. *Diabet Med*, 10, 271-4.

- HALES, C. M., CARROLL, M. D., FRYAR, C. D. & OGDEN, C. L. 2017. Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2015–2016. NCHS data brief, no 288. Hyattsville, MD: Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics.
- HEALTHY PEOPLE. 2010. Healthy People 2020 - Reduce the rate of lower extremity amputations in persons with diagnosed diabetes [Online]. *Office of Disease Prevention and Health Promotion (ODPH)*. Aufrufbar unter: [https://www.healthypeople.gov/node/4121/data\\_details](https://www.healthypeople.gov/node/4121/data_details) [abgerufen am 28.05.2018].
- HEIDEMANN, C. & SCHEIDT-NAVE, C. 2017. Prävalenz, Inzidenz und Mortalität von Diabetes mellitus bei Erwachsenen in Deutschland. *Journal of Health Monitoring*, 2(3): 105-109.
- HENG, L. Z., COMYN, O., PETO, T., TADROS, C., NG, E., SIVAPRASAD, S. & HYKIN, P. G. 2013. Diabetic retinopathy: pathogenesis, clinical grading, management and future developments. *Diabet Med*, 30, 640-50.
- HENNERICI, M. G. & KERN, R. 2017. S1-Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. 2017. [Online]. *Deutsche Gesellschaft für Neurologie*, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Aufrufbar unter: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) [abgerufen am 08.01.2020].
- HIGGINS, J. P. T., THOMAS, J., CHANDLER, J., CUMPSTON, M., LI, T., PAGE, M. J. & WELCH, V. A. 2020. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1 (updated September 2020) [Online]. *Cochrane*. Aufrufbar unter: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook) [Abgerufen am 08.01.2020].
- HINCHLIFFE, R. J., BROWNRIGG, J. R., ANDROS, G., APELQVIST, J., BOYKO, E. J., FITRIDGE, R., MILLS, J. L., REEKERS, J., SHEARMAN, C. P., ZIERLER, R. E., SCHAPER, N. C. & INTERNATIONAL WORKING GROUP ON THE DIABETIC, F. 2016. Effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*, 32 Suppl 1, 136-44.
- HOERSTER, K. D., LEHAVOT, K., SIMPSON, T., MCFALL, M., REIBER, G. & NELSON, K. M. 2012. Health and health behavior differences: U.S. Military, veteran, and civilian men. *Am J Prev Med*, 43, 483-9.
- HOLMAN, N., YOUNG, R. J. & JEFFCOATE, W. J. 2012. Variation in the recorded incidence of amputation of the lower limb in England. *Diabetologia*, 55, 1919-25.
- HSUAN, C., HORWITZ, J. R., PONCE, N. A., HSIA, R. Y. & NEEDLEMAN, J. 2018. Complying with the Emergency Medical Treatment and Labor Act (EMTALA): Challenges and solutions. *J Healthc Risk Manag*, 37, 31-41.
- HUMPHREY, A. R., DOWSE, G. K., THOMA, K. & ZIMMET, P. Z. 1996. Diabetes and nontraumatic lower extremity amputations. Incidence, risk factors, and prevention--a 12-year follow-up study in Nauru. *Diabetes Care*, 19, 710-4.
- HUMPHREY, L. L., PALUMBO, P. J., BUTTERS, M. A., HALLETT, J. W., JR., CHU, C. P., O'FALLON, W. M. & BALLARD, D. J. 1994. The contribution of non-insulin-dependent diabetes to lower-extremity amputation in the community. *Arch Intern Med*, 154, 885-92.
- HUMPHRIES, M. D., BRUNSON, A., LI, C. S., MELNIKOW, J. & ROMANO, P. S. 2016. Amputation trends for patients with lower extremity ulcers due to diabetes and peripheral artery disease using statewide data. *J Vasc Surg*, 64, 1747-1755 e3.
- ICD-10-GM. 2019. *ICD-10-GM Version 2020*, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Stand: 20. September 2019 [Online]. Köln: *Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG)*. Aufrufbar unter: [www.dimdi.de](http://www.dimdi.de) [abgerufen am 27.10.2020].

- ICKS, A., CLAESSEN, H., KVITKINA, T., NARRES, M., WEINGARTNER, M., SCHWAB, S. & KOLOMINSKY-RABAS, P. L. 2017. Incidence and relative risk of stroke in the diabetic and the non-diabetic population between 1998 and 2014: A community-based stroke register. *PLoS One*, 12, e0188306.
- ICKS, A., HAASTERT, B., TRAUTNER, C., GIANI, G., GLAESKE, G. & HOFFMANN, F. 2009. Incidence of lower-limb amputations in the diabetic compared to the non-diabetic population. findings from nationwide insurance data, Germany, 2005-2007. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 117, 500-4.
- IDF 2019. International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels. Belgium: 2019.
- IKONEN, T. S., SUND, R., VENERMO, M. & WINELL, K. 2010. Fewer major amputations among individuals with diabetes in Finland in 1997-2007: a population-based study. *Diabetes Care*, 33, 2598-603.
- JACOBS, E., TONNIES, T., RATHMANN, W., BRINKS, R. & HOYER, A. 2019. Association between regional deprivation and type 2 diabetes incidence in Germany. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 7, e000857.
- JEFFCOATE, W. J. & VAN HOUTUM, W. H. 2004. Amputation as a marker of the quality of foot care in diabetes. *Diabetologia*, 47, 2051-8.
- JOHANNESSON, A., LARSSON, G. U., RAMSTRAND, N., TURKIEWICZ, A., WIREHN, A. B. & ATROSHI, I. 2009. Incidence of lower-limb amputation in the diabetic and nondiabetic general population: a 10-year population-based cohort study of initial unilateral and contralateral amputations and reamputations. *Diabetes Care*, 32, 275-80.
- JOURNALS@OVID®. o.J. About Ovid [Online]. Aalphen aan den Rijn, Niederlande: Wolters Kluwer. Aufrufbar unter: <https://www.ovid.com/about-ovid.html> [abgerufen am 08.01.2021].
- KENNON, B., LEESE, G. P., COCHRANE, L., COLHOUN, H., WILD, S., STANG, D., SATTAR, N., PEARSON, D., LINDSAY, R. S., MORRIS, A. D., LIVINGSTONE, S., YOUNG, M., MCKNIGHT, J. & CUNNINGHAM, S. 2012. Reduced incidence of lower-extremity amputations in people with diabetes in Scotland: a nationwide study. *Diabetes Care*, 35, 2588-90.
- KFF. 2018. Key Facts about the Uninsured Population [Online]. *Kaiser Family Foundation*. Aufrufbar unter: <https://www.kff.org/uninsured/fact-sheet/key-facts-about-the-uninsured-population/> [abgerufen am 07.12.2018].
- KHALEDI, M., HAGHIGHATDOOST, F., FEIZI, A. & AMINORROAYA, A. 2019. The prevalence of comorbid depression in patients with type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis on huge number of observational studies. *Acta Diabetol.*
- KROGER, K., BERG, C., SANTOSA, F., MALYAR, N. & REINECKE, H. 2017. Lower Limb Amputation in Germany. *Dtsch Arztebl Int*, 114, 130-136.
- KROGER, K., MOYSIDIS, T., FEGHALY, M., SCHAFFER, E., BUFE, A. & INITIATIVE CHRONISCHE WUNDEN E.V, G. 2016. Association of diabetic foot care and amputation rates in Germany. *Int Wound J*, 13, 686-91.
- KVITKINA, T., NARRES, M., CLAESSEN, H., DROSTE, S., MORBACH, S., KUSS, O. & ICKS, A. 2015. Incidence of lower extremity amputation in the diabetic compared to the non-diabetic population: a systematic review protocol. *Syst Rev*, 4, 74.
- LANGE, C., MANZ, K. & KUNTZ, B. 2017. Alkoholkonsum bei Erwachsenen in Deutschland: Riskante Trinkmengen. *Journal of Health Monitoring*, 2(2), 66-73.
- LARSSON, J. & APELQVIST, J. 1995. Towards less amputations in diabetic patients. Incidence, causes, cost, treatment, and prevention--a review. *Acta Orthop Scand*, 66, 181-92.

- LARSSON, J., APELQVIST, J., AGARDH, C. D. & STENSTROM, A. 1995. Decreasing incidence of major amputation in diabetic patients: a consequence of a multidisciplinary foot care team approach? *Diabet Med*, 12, 770-6.
- LAVERY, L. A., ASHRY, H. R., VAN HOUTUM, W., PUGH, J. A., HARKLESS, L. B. & BASU, S. 1996. Variation in the incidence and proportion of diabetes-related amputations in minorities. *Diabetes Care*, 19, 48-52.
- LEE, J. S., LU, M., LEE, V. S., RUSSELL, D., BAHR, C. & LEE, E. T. 1993. Lower-extremity amputation. Incidence, risk factors, and mortality in the Oklahoma Indian Diabetes Study. *Diabetes*, 42, 876-82.
- LIBERATI, A., ALTMAN, D. G., TETZLAFF, J., MULROW, C., GOTZSCHE, P. C., IOANNIDIS, J. P., CLARKE, M., DEVEREAUX, P. J., KLEIJNEN, J. & MOHER, D. 2009. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*, 6, e1000100.
- LOMBARDO, F. L., MAGGINI, M., DE BELLIS, A., SEGHIERI, G. & ANICHINI, R. 2014. Lower extremity amputations in persons with and without diabetes in Italy: 2001-2010. *PLoS One*, 9, e86405.
- MAAHS, D. M., WEST, N. A., LAWRENCE, J. M. & MAYER-DAVIS, E. J. 2010. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 39, 481-97.
- MAZZIOTTI, G., FORMENTI, A. M., FRARA, S., MAFFEZZONI, F., DOGA, M. & GIUSTINA, A. 2017. Diabetes in Cushing Disease. *Curr Diab Rep*, 17, 32.
- MEDLINE®. o.J. Bibliographic database [Online]. Bethesda, USA: *National Library of Medicine (NLM)*. Aufrufbar unter: <https://www.nlm.nih.gov/bsd/medline.html> [abgerufen am 08.01.2021].
- MISRA-HEBERT, A. D., SANTURRI, L., DECHANT, R., WATTS, B., ROTHBERG, M., SEHGAL, A. R. & ARON, D. C. 2015. Understanding the Health Needs and Barriers to Seeking Health Care of Veteran Students in the Community. *South Med J*, 108, 488-93.
- MORBACH, S., MULLER, E., REIKE, H., RISSE, A., RUMENAPF, G., SPRAUL, M. & GERMAN DIABETES, A. 2014. Diabetic foot syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 122, 416-24.
- MORRIS, A. D., MCALPINE, R., STEINKE, D., BOYLE, D. I., EBRAHIM, A. R., VASUDEV, N., STEWART, C. P., JUNG, R. T., LEESE, G. P., MACDONALD, T. M. & NEWTON, R. W. 1998. Diabetes and lower-limb amputations in the community. A retrospective cohort study. DARTS/MEMO Collaboration. Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland/Medicines Monitoring Unit. *Diabetes Care*, 21, 738-43.
- MOXEY, P. W., GOGALNICEANU, P., HINCHLIFFE, R. J., LOFTUS, I. M., JONES, K. J., THOMPSON, M. M. & HOLT, P. J. 2011. Lower extremity amputations--a review of global variability in incidence. *Diabet Med*, 28, 1144-53.
- NARRES, M., CLAESSEN, H., DROSTE, S., KVITKINA, T., KOCH, M., KUSS, O. & ICKS, A. 2016. The Incidence of End-Stage Renal Disease in the Diabetic (Compared to the Non-Diabetic) Population: A Systematic Review. *PLoS One*, 11, e0147329.
- NARRES, M., KVITKINA, T., CLAESSEN, H., DROSTE, S., SCHUSTER, B., MORBACH, S., RUMENAPF, G., VAN ACKER, K. & ICKS, A. 2017. Incidence of lower extremity amputations in the diabetic compared with the non-diabetic population: A systematic review. *PLoS One*, 12, e0182081.
- NUNES, M. A., DE BARROS, N., JR., MIRANDA, F., JR. & BAPTISTA-SILVA, J. C. 2012. Common mental disorders in patients undergoing lower limb amputation: a population-based sample. *World J Surg*, 36, 1011-5.
- NVL DM-TYP 2. 2014. Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. [Online].

- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)*. Aufrufbar unter: [www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de](http://www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de) [abgerufen am 19.11.2017].
- NVL KHK. 2016. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung, 5. Auflage. Version 1. [Online]. *Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)*. Aufrufbar unter: [www.khk.versorgungsleitlinien.de](http://www.khk.versorgungsleitlinien.de) [abgerufen am 08.01.2020].
- NVL NEUROPATHIE. 2012. Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter Kurzfassung 1. Auflage 2012 Version 3 [Online]. *Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)*. Aufrufbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-001e.html> [abgerufen am 31.05.2018].
- OPS. 2019. Operationen- und Prozedurenschlüssel Internationale Klassifikation der Prozeduren in der Medizin (OPS) Band 1: Systematisches Verzeichnis [Online]. *Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Köln, im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe OPS des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG)*. Aufrufbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/ops/kode-suche/opshtml2020/> [abgerufen am 27.10.2020].
- OUZZANI, M., HAMMADY, H., FEDOROWICZ, Z. & ELMAGARMID, A. 2016. Rayyan- a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*, 5, 210.
- PAPANICOLAS, I., WOSKIE, L. R. & JHA, A. K. 2018. Health Care Spending in the United States and Other High-Income Countries. *JAMA*, 319, 1024-1039.
- PARK, K. S. 2011. The search for genetic risk factors of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J*, 35, 12-22.
- PEEK, M. E. 2011. Gender differences in diabetes-related lower extremity amputations. *Clin Orthop Relat Res*, 469, 1951-5.
- PERNOT, H. F., DE WITTE, L. P., LINDEMAN, E. & CLUITMANS, J. 1997. Daily functioning of the lower extremity amputee: an overview of the literature. *Clin Rehabil*, 11, 93-106.
- PETROV, M. S. 2017. Diabetes of the exocrine pancreas: American Diabetes Association-compliant lexicon. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) [et al ]*, 17, 523-526.
- PRINCIPI, N., BERIOLI, M. G., BIANCHINI, S. & ESPOSITO, S. 2017. Type 1 diabetes and viral infections: What is the relationship? *J Clin Virol*, 96, 26-31.
- QUATTRINI, C. & TESFAYE, S. 2003. Understanding the impact of painful diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev*, 19 Suppl 1, S2-8.
- RKI, R.-K.-I. 2019. Nationale Diabetes-Surveillance am Robert Koch-Institut (2019) Diabetes in Deutschland – Bericht der Nationalen Diabetes-Surveillance 2019. Berlin.
- RUMENAPF, G. & MORBACH, S. 2017. Amputation Statistics-How to Interpret Them? *Dtsch Arztebl Int*, 114, 128-129.
- RYAN R, H. S., PRICTOR M, MCKENZIE J; COCHRANE AND COMMUNICATION REVIEW GROUP 2013. Study Quality Guide.
- S3-LEITLINIE-PAVK. 2015. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit [Online]. *Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin*. Aufrufbar unter: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/065-003l\\_S3\\_PAVK\\_periphere\\_arterielle\\_Verschlusskrankheitfinal-2016-04.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-003l_S3_PAVK_periphere_arterielle_Verschlusskrankheitfinal-2016-04.pdf) [abgerufen am 03.05.2018].

- SAINT-VINCENT-DECLARATION 1990. Diabetes care and research in Europe: the Saint Vincent declaration. *Diabet Med*, 7, 360.
- SAMBAMOORTHY, U., TSENG, C. L., RAJAN, M., ANJALI, T., FINDLEY, P. A. & POGACH, L. 2006. Initial nontraumatic lower-extremity amputations among veterans with diabetes. *Med Care*, 44, 779-87.
- SCHAPER, N. C., VAN NETTEN, J. J., APELQVIST, J., BUS, S. A., HINCHLIFFE, R. J., LIPSKY, B. A. & BOARD, I. E. 2020. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*, 36 Suppl 1, e3266.
- SCHAPER, N. C., VAN NETTEN, J. J., APELQVIST, J., LIPSKY, B. A., BAKKER, K. & INTERNATIONAL WORKING GROUP ON THE DIABETIC, F. 2017. Prevention and management of foot problems in diabetes: A Summary Guidance for Daily Practice 2015, based on the IWGDF guidance documents. *Diabetes Res Clin Pract*, 124, 84-92.
- SCHIENKIEWITZ, A., MENSINK, G. B. M. & KUHNERT, R. 2017. Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2(2):21–28.
- SCHMIDT, R. F. H., LANG, F. (HRSG), HECKMANN, M. (HRSG) 2010. Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie; mit 85 Tabellen; mit herausnehmbarem Repetitorium / Robert F. Schmidt (Hrsg.), 31. Auflage, Heidelberg, *Springer-Medizin-Verlag*.
- SCHOFIELD, C. J., YU, N., JAIN, A. S. & LEESE, G. P. 2009. Decreasing amputation rates in patients with diabetes—a population-based study. *Diabet Med*, 26, 773-7.
- SCHWEIGER, H., AMENDT, K. & RÜMENAPF, G. 2008. Leitlinie zur amputationsbedrohten Extremität - Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie (vaskuläre und endovaskuläre Chirurgie) (DGG) [Online]. Aufrufbar unter:  
[http://www.gefaesschirurgie.de/fileadmin/websites/dgg/download/LL\\_amputationsbedrohte\\_Extremitaet\\_2011.pdf](http://www.gefaesschirurgie.de/fileadmin/websites/dgg/download/LL_amputationsbedrohte_Extremitaet_2011.pdf) [abgerufen am 01.12.2017].
- SCIENCEDIRECT®. o.J. The leading platform of peer-reviewed literature to advance your research [Online]. Amsterdam, Niederlande: *Elsevier*. Aufrufbar unter:  
<https://www.elsevier.com/solutions/sciencedirect> [abgerufen am 08.01.2020].
- SEBASTIANSKI, M., MAKOWSKY, M. J., DORGAN, M. & TSUYUKI, R. T. 2014. Paradoxically lower prevalence of peripheral arterial disease in South Asians: a systematic review and meta-analysis. *Heart*, 100, 100-5.
- SHAMLIYAN 2013. Methodological Evaluation of Observational REsearch (MORE) - Observational Studies of Incidence or Prevalence of Chronic Diseases.
- SIGN. o.J. Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses [Online]. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*. Aufrufbar unter:  
<http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> [abgerufen am 20.12.2016].
- SIITONEN, O. I., NISKANEN, L. K., LAAKSO, M., SIITONEN, J. T. & PYORALA, K. 1993. Lower-extremity amputations in diabetic and nondiabetic patients. A population-based study in eastern Finland. *Diabetes Care*, 16, 16-20.
- TAMAYO, T., BRINKS, R., HOYER, A., KUSS, O. S. & RATHMANN, W. 2016. The Prevalence and Incidence of Diabetes in Germany. *Dtsch Arztebl Int*, 113, 177-82.
- TAMAYO, T., CLAESSEN, H., RUCKERT, I. M., MAIER, W., SCHUNK, M., MEISINGER, C., MIELCK, A., HOLLE, R., THORAND, B., NARRES, M., MOEBUS, S., MAHABADI, A. A., PUNDT, N., KRONE, B., SLOMIANY, U., ERBEL, R., JOCKEL, K. H., RATHMANN, W. & ICKS, A. 2014. Treatment pattern of type 2 diabetes differs in two German regions and with patients' socioeconomic position. *PLoS One*, 9, e99773.

- TERAMOTO, T., SASAKI, J., ISHIBASHI, S., BIROU, S., DAIDA, H., DOHI, S., EGUSA, G., HIRO, T., HIROBE, K., IIDA, M., KIHARA, S., KINOSHITA, M., MARUYAMA, C., OHTA, T., OKAMURA, T., YAMASHITA, S., YOKODE, M. & YOKOTE, K. 2013. Cardiovascular disease risk factors other than dyslipidemia. Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan - 2012 version. *J Atheroscler Thromb*, 20, 733-42.
- TESFAYE, S. & SELVARAJAH, D. 2012. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 28 Suppl 1, 8-14.
- TRAUTNER, C., HAASTERT, B., MAUCKNER, P., GATCKE, L. M. & GIANI, G. 2007. Reduced incidence of lower-limb amputations in the diabetic population of a German city, 1990-2005: results of the Leverkusen Amputation Reduction Study (LARS). *Diabetes Care*, 30, 2633-7.
- TRAUTNER, C., HAASTERT, B., SPRAUL, M., GIANI, G. & BERGER, M. 2001. Unchanged incidence of lower-limb amputations in a German City, 1990-1998. *Diabetes Care*, 24, 855-9.
- TSENG, C. L., RAJAN, M., MILLER, D. R., LAFRANCE, J. P. & POGACH, L. 2011. Trends in initial lower extremity amputation rates among Veterans Health Administration health care System users from 2000 to 2004. *Diabetes Care*, 34, 1157-63.
- TUKIAINEN, E., KALLIO, M. & LEPANTALO, M. 2006. Advanced leg salvage of the critically ischemic leg with major tissue loss by vascular and plastic surgeon teamwork: Long-term outcome. *Ann Surg*, 244, 949-57; discussion 957-8.
- UNWIN, N. 1995. Comparing the incidence of lower extremity amputations across the world: the Global Lower Extremity Amputation Study - The LEA study group. *Diabet Med*, 12, 14-8.
- VALWAY, S. E., LINKINS, R. W. & GOHDES, D. M. 1993. Epidemiology of lower-extremity amputations in the Indian Health Service, 1982-1987. *Diabetes Care*, 16, 349-53.
- VAMOS, E. P., BOTTLE, A., EDMONDS, M. E., VALABHJI, J., MAJEED, A. & MILLETT, C. 2010. Changes in the incidence of lower extremity amputations in individuals with and without diabetes in England between 2004 and 2008. *Diabetes Care*, 33, 2592-7.
- VAN BELLE, T. L., COPPIETERS, K. T. & VON HERRATH, M. G. 2011. Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. *Physiol Rev*, 91, 79-118.
- VAN HOUTUM, W. H. 2008. Amputations and ulceration; pitfalls in assessing incidence. *Diabetes Metab Res Rev*, 24 Suppl 1, S14-8.
- VAN HOUTUM, W. H. & LAVERY, L. A. 1996a. Outcomes associated with diabetes-related amputations in The Netherlands and in the state of California, USA. *J Intern Med*, 240, 227-31.
- VAN HOUTUM, W. H. & LAVERY, L. A. 1996b. Regional variation in the incidence of diabetes-related amputations in The Netherlands. *Diabetes Res Clin Pract*, 31, 125-32.
- VAN HOUTUM, W. H. & LAVERY, L. A. 1997. Methodological issues affect variability in reported incidence of lower extremity amputations due to diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 38, 177-83.
- VAN HOUTUM, W. H., LAVERY, L. A. & HARKLESS, L. B. 1996. The impact of diabetes-related lower-extremity amputations in The Netherlands. *J Diabetes Complications*, 10, 325-30.
- VAN HOUTUM, W. H., RAUWERDA, J. A., RUWAARD, D., SCHAPER, N. C. & BAKKER, K. 2004. Reduction in diabetes-related lower-extremity amputations in The Netherlands: 1991-2000. *Diabetes Care*, 27, 1042-6.

- VENERMO, M., MANDERBACKA, K., IKONEN, T., KESKIMAKI, I., WINELL, K. & SUND, R. 2013. Amputations and socioeconomic position among persons with diabetes mellitus, a population-based register study. *BMJ Open.*, 3.
- VOLMER-THOLE, M. & LOBMANN, R. 2016. Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome. *Int J Mol Sci*, 17.
- VON ELM, E., ALTMAN, D. G., EGGER, M., POCOCK, S. J., GOTZSCHE, P. C., VANDENBROUCKE, J. P. & INITIATIVE, S. 2007. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*, 370, 1453-7.
- WEB OF SCIENCE™. o.J. Web of Science Confident research begins here [Online]. New York, USA: *Thomson Reuters*. Aufrufbar unter: <https://clarivate.com/webofsciencegroup/solutions/web-of-science/> [abgerufen am 08.01.2020].
- WHO. 2017. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates [Online]. *World Health Organization (WHO)*. Aufrufbar unter: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf> [abgerufen am 12.01.2020].
- WILLIAMS, D. R., PRIEST, N. & ANDERSON, N. B. 2016. Understanding associations among race, socioeconomic status, and health: Patterns and prospects. *Health Psychol*, 35, 407-11.
- WROBEL, J. S., MAYFIELD, J. A. & REIBER, G. E. 2001. Geographic variation of lower-extremity major amputation in individuals with and without diabetes in the Medicare population. *Diabetes Care*, 24, 860-4.
- ZEIHER, J., KUNTZ, B. & LANGE, C. 2017. Rauchen bei Erwachsenen in Deutschland. *Journal of Health Monitoring*, 2(2), 59–65.

# 8 Anhang

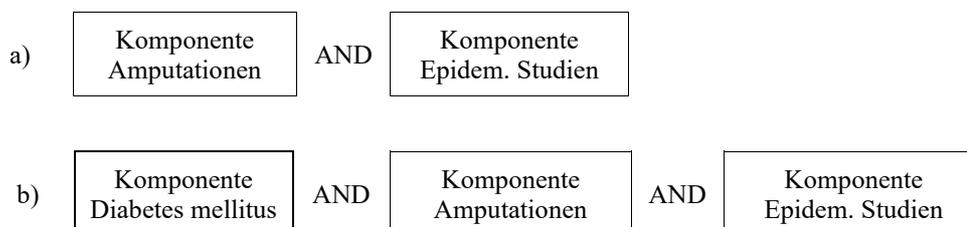
## Suchstrategie und Protokoll

Dokumentation der Suchstrategien – Update Dezember 2004

### 1. Definition der Fragestellung

PICO-Komponente	Definition
Population	Keine Spezifizierung
Krankheit	a) Keine, b) Diabetes mellitus
Problem	Amputationen
Vergleichsintervention	Keine
Outcomes	Keine
Studiendesign	Epidemiologische Studien
Gesundheitsökonomie	Nicht relevant
Gesundheitssystem / geographischer Bezug	Keine Spezifizierung
Relevanter Zeitraum	unbegrenzt

### 2. Recherchemodell



### 3. Informationsquellen

MEDLINE

EMBASE

Journals@OVID

Web of Knowledge

ScienceDirect

CCMed

Deutsches Ärzteblatt

## 4. Suchstrategien

### 4.1 MEDLINE a)

Datenbank: MEDLINE (PubMed, NLM)

Recherchezeitraum: 2013-2014

Datum der Recherche: 19.12.2014

Suchschritt	Hits	Suchabfrage
#1	16593	"AMPUTATION"[MESH]
#2	32029	disarticulation [tiab] OR amputat* [tiab] OR amputee [tiab]
#3	38284	#1 OR #2
#4	206345	"HOSPITALS"[MESH]
#5	21558	"EPIDEMIOLOGY"[MESH]
#6	544884	epidemiolog* [ti] OR prevalence [ti] OR incidence [ti] OR frequency [ti] OR population survey [tiab] OR survey data [tiab] OR administrat* data [tiab] OR occurrence [ti] OR morbidity [ti] OR mortality [ti] OR population data [tiab] OR population-based [tiab] OR community data [tiab] OR community-based [tiab]
#7	564495	#5 OR #6
#8	975	#3 AND #7
#9	59	#8 AND (hospital [ti] OR inpatient [ti] OR hospitali* [ti] OR department [ti])
#10	37	#8 AND #4
#11	81	#9 OR #10
#12	894	#8 NOT #11
#13	1	21388445 [PMID]
#14	135	Related Citations for PubMed (Select 21388445)
#15	1	16779516 [PMID]
#16	154	Related Citations for PubMed (Select 16779516)
#17	194	(epidemiology [ti] OR epidemiologic [ti] OR epidemiological [ti] OR prevalence [ti] OR incidence [ti]) AND (foot [ti] OR feet [ti] OR toe [ti] OR limb [ti] OR limbs [ti] OR extremity [ti] OR extremities [ti]) AND (disarticulation [tiab] OR amputat* [tiab] OR amputee [tiab])
#18	211	(epidemiology [ti] OR epidemiologic [ti] OR epidemiological [ti] OR prevalence [ti] OR incidence [ti]) AND (disarticulation* [ti] OR separation* [ti] OR amputat* [ti] OR hemipelvectom* [ti] OR amputee [ti])
#19	1296	#12 OR #14 OR #16 OR #17 OR #18
#20	175	#12 OR #14 OR #16 OR #17 OR #18 Filters: Publication date from 2013/01/01 to 2015/12/31
#21	174	#19 AND (2013:2015[edat])
#22	177	#19 AND (2013:2015[crdat])
#23	185	#20 OR #21 OR #22

## 4.2 MEDLINE b)

Datenbank: MEDLINE (PubMed, NLM)

Recherchezeitraum: 2013-2014

Datum der Recherche: 19.12.2014

Suchschritt	Hits	Suchabfrage
#1	16593	"AMPUTATION"[MESH]
#2	78915	disarticulation [tiab] OR separation [tiab] OR amputat* [tiab] OR hemipelvectom* [tiab] OR amputee [tiab] Filters: Humans
#3	86216	#1 OR #2
#4	317347	"DIABETES MELLITUS"[MESH]
#5	421556	diabetes [tiab] OR diabetic [tiab]
#6	480382	#4 OR #5
#7	21558	"EPIDEMIOLOGY"[MESH]
#8	624051	epidemiolog* [tiab] OR prevalence [tiab] OR incidence [tiab] OR frequency [ti] OR population survey [tiab] OR survey data [tiab] OR hospital data [tiab] OR administrat* data [tiab] OR occurrence [ti] OR morbidity [ti] OR mortality [ti] OR population data [tiab] OR community data [tiab] OR hospital separation data [tiab] OR hospital Amputation data [tiab] OR Amputation rate* [tiab]
#9	643063	#7 OR #8
#10	821	#3 AND #6 AND #9
#11	247	#10 AND (disarticulation* [ti] OR separation* [ti] OR amputat* [ti] OR hemipelvectom* [ti] OR amputee [ti])
#12	354	"AMPUTATION/EPIDEMIOLOGY"[MESH]
#13	138	#12 AND #6
#14	1414	"AMPUTATION/STATISTICS AND NUMERICAL DATA"[MESH]
#15	736	#14 AND (disarticulation* [ti] OR separation* [ti] OR amputat* [ti] OR hemipelvectom* [ti] OR amputee [ti])
#16	383	#15 AND (diabetes [tiab] OR diabetic [tiab])
#17	1	21388445 [PMID]
#18	135	Related Citations for PubMed (Select 21388445)
#19	1	16779516 [PMID]
#20	154	Related Citations for PubMed (Select 16779516)
#21	159	(epidemiology [ti] OR epidemiologic [ti] OR epidemiological [ti] OR prevalence [ti] OR incidence [ti]) AND (diabetes [ti] OR diabetic [ti]) AND (foot [ti] OR feet [ti] OR toe [ti] OR limb [ti] OR limbs [ti] OR extremity [ti] OR extremities [ti])
#22	<a href="#">72</a>	(epidemiology [ti] OR epidemiologic [ti] OR epidemiological [ti] OR prevalence [ti] OR incidence [ti]) AND (diabetes [ti] OR diabetic [ti]) AND (disarticulation* [ti] OR separation* [ti] OR amputat* [ti] OR hemipelvectom* [ti] OR amputee [ti])
#23	793	#11 OR #13 OR #16 OR #18 OR #20 OR #21 OR #22
#24	77	#11 OR #13 OR #16 OR #18 OR #20 OR #21 OR #22 Filters: Publication date from 2013/01/01 to 2015/12/31
#25	75	#23 AND (2013:2015 [edat])
#26	77	#23 AND (2013:2014 [crdat])
#27	83	#24 OR #25 OR #26

### 4.3 EMBASE, Journals@OVID

Datenbanken: MEDLINE (1946-2015), EMBASE (1974-2015),

Journals@OVID (OVID)

Recherchezeitraum: 2013-2014;

Datum der Recherche: 18.12.2014

Suchschritt	Hits	Suchabfrage
1	12599	*AMPUTATION/
2	24581	(disarticulation OR amputat* OR amputee).m_titl.
3	28698	1 OR 2
4	124113	*LOWER EXTREMITY/ OR *FOOT/ OR *HIP/ OR *KNEE/ OR *LEG/ OR *THIGH/
5	330755	(limb* OR foot OR feet OR extrem* OR leg OR toe).m_titl.
6	408053	4 OR 5
7	11825	3 AND 6
8	51587	*EPIDEMIOLOGY/
9	1165398	(epidemiolog* OR prevalence OR incidence OR frequency OR population survey OR survey data OR hospital data OR administrat* data OR occurrence OR morbidity OR mortality OR population data OR community data OR community-based OR population-based).m_titl.
10	1195198	8 OR 9
11	632	7 AND 10
12	316	((epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR prevalence OR incidence) AND (foot OR feet OR toe OR limb OR limbs OR extremity OR extremities) AND (disarticulation OR amputat* OR amputee)).m_titl.
13	487	((epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR prevalence OR incidence) AND (disarticulation* OR amputat* OR amputee)).ti.
14	775	11 OR 12 OR 13
15	440	remove duplicates from 14
16	67	limit 15 to yr="2013 - 2015"
17	182	limit 15 to em="201302-201454" MEDLINE: 50 EMBASE: 67 Journals@Ovid: 65
18	80	exportiert: MEDLINE: 6 EMBASE: 67 Journals@Ovid: 7

#### 4.4 Web of Knowledge

Datenbank: Web of Knowledge (Thomson Reuters)

Recherchezeitraum: 2013-2014

Datum der Recherche: 18.12.2014

Suchschritt	Hits	Suchabfrage
1	54	TI=(amputat* OR disarticulation OR amputee) AND TI=(epidemiolog* OR prevalence OR incidence OR morbidity OR mortality) Timespan=2013-2014 Lemmatization=On

#### 4.5 ScienceDirect

Datenbank: ScienceDirect (Elsevier, Segmente "Medicine and Dentistry",

"Neuroscience", "Nursing and Health professions")

Recherchezeitraum: 2013-2014

Datum der Recherche: 19.12.2014

Suchschritt	Hits	Suchabfrage
1	0	pub-date > 2012 and TITLE((amputat* OR disarticulation OR amputee)) and TITLE-ABSTR-KEY((epidemiolog* OR prevalence OR incidence OR frequency OR population survey OR survey data OR administrat* data OR occurrence OR morbidity OR mortality OR population data OR population-based OR community-based OR community data))

#### 4.6 CCMed, Deutsches Ärzteblatt

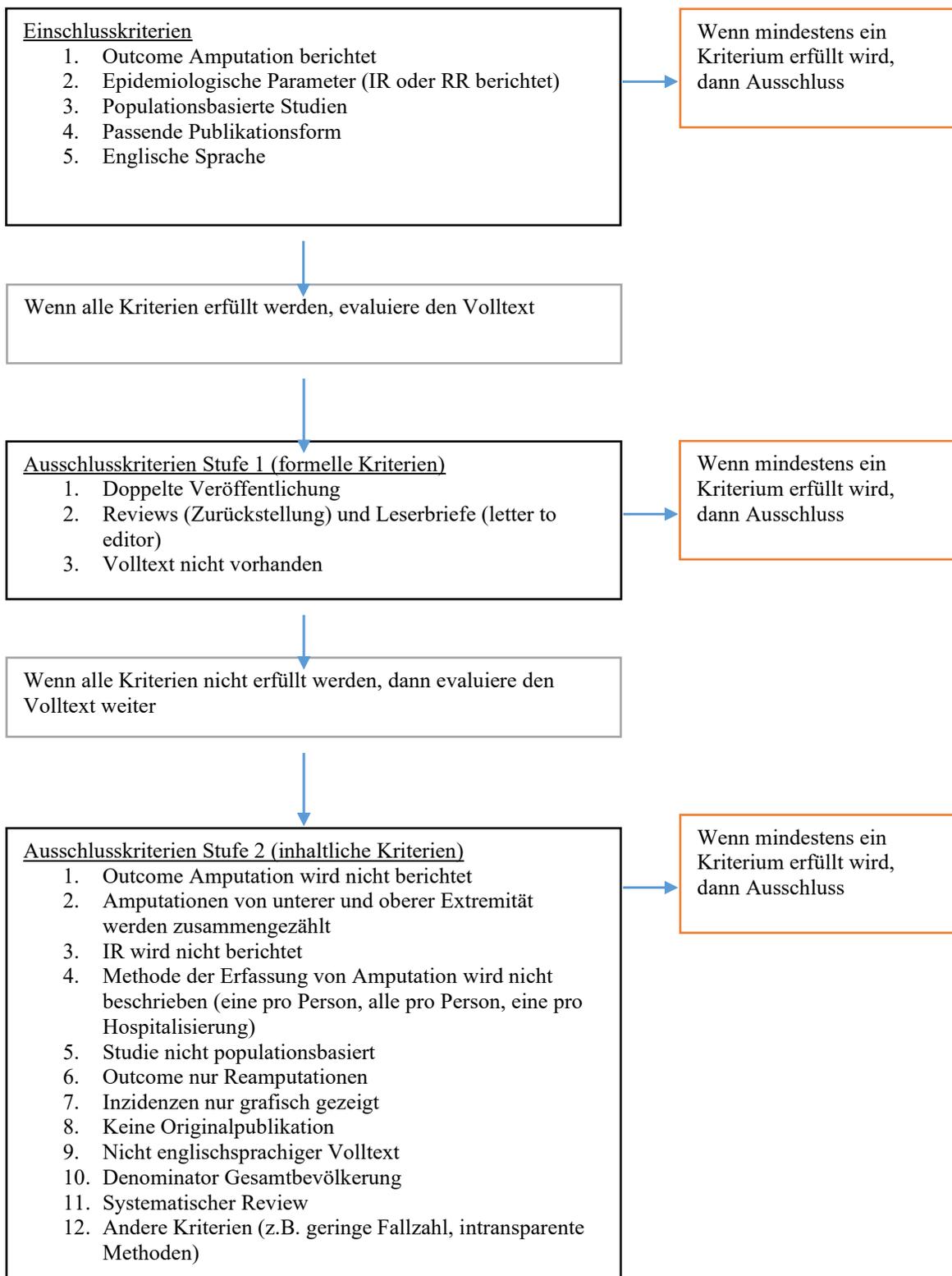
Datenbanken: CCMed, Deutsches Ärzteblatt (DIMDI)

Recherchezeitraum: 2013-2014

Datum der Recherche: 19.12.2014

Suchschritt	Hits	Suchabfrage
1	5	(FT=(amputat? ; disarticulation ; amputee ) AND FT=(epidemiolog? ; prevalence ; incidence ; frequency ; population survey ; survey data ; administrat? data ; (FT=(amputat? ; disarticulation ; amputee ) AND FT=(epidemiolog? ; prevalence ; incidence ; frequency ; population survey ; survey data ; administrat? data ; occurrence ; morbidity ; mortality ; population data ; community data ; population-based ; community-based )) AND PY=2013 to 2015

## Algorithmus Titel-, Abstract- und Volltextscreening: Ein- und Ausschlusskriterien



## Qualitätskriterien und Bias-Kontrolle

### Bewertung des Bias-Risikos (angepasst an den *Cochrane approach Study Quality Guide*)

Studie	Erhebung und Definition des Outcomes Amputation	Diagnostische Kriterien des DM	Statistische Methoden von IR und RR	Zeittrend	Dauer des Beobachtungszeitraums der Studie*
Beispiel	L	H			
XX					
YY					
...					

L: niedrig (low), H: hoch (high); KI: Konfidenzintervall; DM: Diabetes Mellitus; ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; IR: Inzidenzrate; RR: Relatives Risiko  
 \*Relevant für Studien mit berichtetem Zeittrend

### Erläuterungen zur Bewertung von Bias

Bewertungskriterien	Niedriges Bias-Risiko	Hohes Bias-Risiko
Erhebung und Definition des Outcomes Amputation	Präzise Definition und Beschreibung wie die Amputationen erfasst wurden	Keine Definition und Beschreibung vorhanden wie die Amputationen erfasst wurden
Diagnostische Kriterien des DM	Dokumentiert durch Ärzte (klinische Diagnose, ICD)	Selbst berichteter DM
Statistische Methode von IR und RR	Gezeigt als alters- und geschlechtsadjustierte Schätzungen mit KI	Gezeigt als rohe Raten ohne Adjustierung, berichtet ohne KI
Zeittrends	Zeittrends mit multivariaten Regressionsmodellen berichtet	Zeittrends nur deskriptiv berichtet
Dauer des Beobachtungszeitraums der Studie	Fünf Jahre oder mehr	Weniger als fünf Jahre

### Externe Validität (zwischen den Studien)

- Sind die Populationen vergleichbar bezüglich
  - Struktur
  - Erfassung (Populationsbezug, Datenquellen)
- Sind die Amputationen in vergleichbarer Weise erhoben worden:
  - Definition von Amputationen gleich
  - Informationsquelle für Amputationen
  - Erfassung und Reporting (Maßzahlen IR, CumI, Trend)

# Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, die mich in den vergangenen Jahren während der Promotion tatkräftig unterstützt und motiviert haben.

In erster Linie gilt mein Dank Frau Prof. Dr. Dr. Andrea Icks für die fachlich hervorragende Unterstützung und konstruktive Zusammenarbeit. Sie war stets bei ansprechbar und hatte für alles ein offenes Ohr.

Ferner möchte ich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Deutschen Diabetes Zentrums in Düsseldorf (DDZ) danken. Insbesondere die Zusammenarbeit mit Dr. Maria Narres, Tatjana Kvitkina und Dr. Heiner Claessen war jederzeit von gegenseitigem Vertrauen und Verständnis geprägt und machte diese Promotion erst erfolgreich.

Zuletzt möchte ich meiner Familie und meiner Frau Lan Li für ihre Unterstützung in den vergangenen Jahren danken, die mich stets auf dem Weg zur Promotion und im Berufsleben begleitet haben.